

Scuola di Scienze  
Corso di Laurea in Fisica

**Sistemi a microonde per imaging della mammella:  
proprietà dielettriche dei tessuti e mezzi di  
accoppiamento**

**Relatore:**  
**Prof. Nico Lanconelli**

**Presentata da:**  
**Tommaso Paltrinieri**

**Sessione II**

**Anno Accademico 2014/2015**



## **Abstract**

Le tecniche di imaging al seno per la rilevazione di tumori stanno interessando un notevole numero di gruppi di ricerca in campo biomedico soprattutto negli ultimi anni. In particolare si cercano metodologie innovative in quanto le attuali tecniche già sviluppate e utilizzate in campo clinico, mammografia a raggi X e risonanza magnetica (MRI), presentano alcuni limiti. Questa tesi si focalizzerà in particolare su una di queste tecniche emergenti: l'imaging a microonde (MWI). Questo metodo infatti, limita notevolmente i costi, evita disagi per la paziente come la compressione del seno, penetra in modo ottimale nei tessuti e non li ionizza. La MWI si basa sulle diverse proprietà dielettriche, permittività e conduttività, dei vari tessuti che costituiscono la mammella, in particolare tra tessuto sano e maligno. Lo scopo di questa tesi è quello di analizzare tali proprietà dielettriche, le diversità che i vari tessuti presentano e come tutto ciò venga sfruttato per ottenere l'imaging della mammella. In particolare questo lavoro si propone di riportare e analizzare i principali studi sui tessuti biologici della mammella compiuti nel corso degli anni riguardo queste proprietà dielettriche e i rispettivi risultati ottenuti. Si tratteranno inoltre i mezzi di accoppiamento: soluzioni in cui è immerso l'assetto antenne-oggetto che minimizzano la riflessione del segnale sulla pelle e assicurano una migliore qualità di immagine.



# Indice

<b>1</b>	<b>Introduzione</b>	<b>3</b>
1.1	Screening per il tumore al seno. . . . .	3
1.2	Metodologie di screening al seno. . . . .	3
1.3	Principi di base dell'imaging a microonde. . . . .	5
1.4	Sistemi di imaging a microonde. . . . .	5
1.5	Algoritmi di ricostruzione per imaging a microonde. . . . .	6
1.6	Principi fisici della MWI. . . . .	7
<b>2</b>	<b>Proprietà dielettriche dei tessuti</b>	<b>9</b>
2.1	Parametri dielettrici. . . . .	9
2.2	Studi sulle proprietà dielettriche dei tessuti del seno. . . . .	12
2.2.1	Primi risultati sulle proprietà dielettriche. . . . .	12
2.2.2	Sviluppo della ricerca negli anni '90. . . . .	17
2.2.3	Risultati principali degli anni 2000. . . . .	22
2.2.4	Lo studio di Mariya Lazebnik. . . . .	24
2.3	Tecniche di modelling: Finite-Difference Time-Domain . . . . .	38
<b>3</b>	<b>Mezzi di accoppiamento</b>	<b>42</b>
3.1	Mezzi di accoppiamento nella MWI . . . . .	42
3.2	Principali ricerche e risultati . . . . .	43
<b>4</b>	<b>Conclusioni</b>	<b>52</b>
	<b>Bibliografia</b>	<b>55</b>



# **Capitolo 1**

## **Introduzione**

### **1.1 Screening per il tumore al seno**

Il cancro al seno è il tumore maligno che si verifica più frequentemente nella popolazione mondiale di sesso femminile, nonché una delle principali cause di morte. Ad esempio in Italia il tumore al seno copre il 29% dei casi di cancro diagnosticati a una donna e il 13% dei casi totali comprendendo entrambi i sessi. Risulta dunque molto importante una diagnosi periodica, rapida, efficace e tempestiva del tumore così da poterne verificare al più presto lo stato, la gravità e il trattamento da eseguire. In questo modo è possibile allungare la vita delle donne vittime di questa malattia e migliorarne sensibilmente la qualità, riuscendo ad intervenire prima che diventi potenzialmente letale.

### **1.2 Metodologie di screening al seno**

La mammografia a raggi X è il principale metodo di screening al seno e ha contribuito a diminuire il tasso di mortalità femminile per questo tipo di malattia. Questa tecnica presenta però diverse limitazioni: uso di radiazioni ionizzanti, anche se in piccola dose; considerevole numero di falsi negativi, ovvero tra il 4/100 e il 34/100 [1] e anche falsi positivi; dolore per la paziente dovuto alla necessaria compressione della mammella. Esistono diverse forme alternative di imaging:

- L' imaging a ultrasuoni sfrutta la proprietà delle onde sonore di alta frequenza (oltre 20 kHz) di venire riflesse in modo differente dai diversi tessuti che costituiscono la mammella. Il tessuto maligno ha però proprietà acustiche molto simili a quello

adiposo ed è perciò impossibile rilevare certe lesioni. Inoltre questa tecnica necessita dell'intervento manuale e risulta dunque dipendente dall'operatore.

- La MRI (*imaging a risonanza magnetica*) si basa sull'interazione di impulsi a radiofrequenza e di un forte campo magnetico con le proprietà magnetiche degli atomi. Inizialmente un forte magnete allinea gli spin dei protoni e in seguito un impulso a radiofrequenza altera questa configurazione. Terminato l'impulso, gli spin tendono ad allinearsi in un tempo (detto di rilassamento T1) e a precedere con frequenze differenti tra loro (rilassamento T2) emettendo un impulso a radiofrequenza rilevato dalle antenne del sistema. I diversi tessuti hanno diverse costanti di rilassamento a seconda del contenuto di acqua e grazie a questa proprietà è possibile ottenere immagini. Tale metodo di imaging, nonostante permetta l'individuazione di tessuti lesi che non emergerebbero in una mammografia a raggi X, ha una bassa specificità, presenta falsi positivi, necessita di agenti di contrasto e presenta un costo elevato. Per questi motivi la MRI non può sostituire la mammografia a raggi X, anche se viene utilizzata per controlli approfonditi, quando viene individuata un'anomalia, grazie agli agenti di contrasto che permettono rilevazioni impossibili alle altre tecniche.
- La OCT (*Optical Coherence Tomography*) utilizza l'interferometria a luce infrarossa per creare immagini ad alta definizione. Se la luce non viene scatterata rimane coerente nella fase e crea fenomeni di interferenza con un segnale di riferimento che può variare in lunghezza d'onda. La OCT non permette però una penetrazione sufficiente per ottenere un'immagine completa della mammella.
- La EIT (*Electrical Impedance Tomography*) sfrutta correnti alternate generate da elettrodi posti a diretto contatto con la mammella o in un mezzo conduttore. Ad alcuni elettrodi viene applicata una corrente di frequenza di alcuni kHz, mentre gli altri servono per misurare la tensione. Ripetendo la procedura per varie combinazioni si esegue un algoritmo di inversione sui dati ottenuti per risolvere il problema che risulta però non essere l'ideale per ottenere l'immagine della conduttività della mammella.
- La MWI (*Microwave Imaging*) si basa sull'interazione di onde elettromagnetiche con i tessuti. Un sistema di antenne invia e riceve la radiazione elettromagnetica nel range delle microonde (tra 1 e 5 GHz). Tessuti differenti hanno differenti proprietà dielettriche e quindi interagiranno in modo differente con la radiazione. Grazie a questa caratteristica è possibile rilevare la presenza di lesioni.
- La *Thermoacoustic Imaging* è una tecnica ibrida tra l'imaging a microonde e quella a ultrasuoni. Impulsi elettromagnetici a microonde irradiano i tessuti e l'energia rilasciata viene convertita in calore che fa espandere il volume del tessuto stesso. Questa espansione genera un'onda acustica ad ultrasuoni che viene rilevata da appositi sensori. Con tali dati viene poi ricostruita l'immagine.

Secondo un report del U.S. Institute of Medicine del 2001 il sistema di screening ideale deve essere non invasivo, creare il minor disagio possibile, non rischiare di intaccare la salute, rilevare tumori maligni il prima possibile, mantenere un costo non eccessivo, essere



facile da utilizzare e fornire risultati affidabili. Mammografia e MRI sono tecniche già altamente sviluppate e utilizzate in campo clinico e in particolare la mammografia a raggi X è la tecnica che attualmente presenta la combinazione migliore fra le caratteristiche elencate, anche se presenta i limiti analizzati in precedenza. Le restanti sono metodologie emergenti di imaging che puntano a sopperire alle mancanze delle tecniche attualmente più comunemente utilizzate. In particolare in questa tesi verrà trattata la MWI.

### **1.3 Principi di base dell' imaging a microonde**

La tecnica di imaging a microonde si presta molto bene allo screening della mammella poiché non necessita alcun tipo di compressione, rendendo più confortevole l'esame per la paziente, penetra a sufficienza nei tessuti ma senza ionizzazioni dannose per l'uomo e infine ha un costo nettamente inferiore rispetto la mammografia a raggi X e soprattutto rispetto alla MRI. Va sottolineato che la sensibilità nell'individuare tumori e distinguerli tra maligni e benigni è maggiore rispetto ai metodi che si basano sulla differenza di densità tra i tessuti, mentre la risoluzione offerta non è ottimale. Per questi motivi un alto numero di gruppi di ricerca in tutto il mondo ha focalizzato la propria attenzione su questa modalità di imaging al seno.

L'ipotesi di base della MWI è che tessuti sani e tessuti maligni abbiano proprietà dielettriche differenti nel range di frequenza delle microonde. Permittività e conduttività variano infatti in modo considerevole in base al diverso contenuto di grasso, proteine e acqua. La Microwave Imaging ha dunque come scopo di ricostruire una distribuzione sconosciuta della permittività all'interno della mammella partendo dal set di dati misurati attraverso la superficie del volume preso in analisi.

Solitamente i sistemi sono costituiti da antenne che fungono sia da trasmettitori sia da ricevitori di radiazione elettromagnetica. Tale radiazione è infatti inviata ai tessuti per misurare il campo diffuso e ottenere così immagini della distribuzione spaziale della conduttività e della permittività. Nella MWI è dunque necessaria la risoluzione di un problema di scattering inverso non lineare tramite un processo di ottimizzazione, minimizzando tra i dati calcolati nel modello e quelli effettivamente misurati. Sono richiesti anche processi di regolarizzazione per evitare soluzioni errate.

### **1.4 Sistemi di imaging a microonde**

Agli studi sulle proprietà dielettriche dei tessuti nel range di frequenze delle microonde corrisponde una intensa ricerca per sviluppare prototipi di sistemi di imaging a microonde.

Generalmente i sistemi possono essere schematizzati nelle seguenti componenti:

- Un set di antenne che operano sia da trasmettitori sia da ricevitori, posto a diretto contatto con la mammella o tramite un mezzo di accoppiamento;
- Circuiti di front-end in grado di generare e acquisire il segnale a microonde;
- Parte di back-end di acquisizione dati e ricostruzione dell'immagine.

Le antenne sono connesse a un componente che permette di creare diverse combinazioni grazie alla sua capacità di attivarle come trasmettitori e/o come ricevitori a seconda della necessità. La parte di front-end è costituita da componenti elettronici mentre la parte di back-end è generalmente un'elaborazione dati tramite un calcolatore.

Gli approcci per l'imaging a microonde possono essere suddivisi in tomografici e basati su radar UWB (metodi di backscattering). In particolare il primo consiste nell'illuminare con microonde la mammella e calcolare quantitativamente la distribuzione spaziale della permittività e/o conduttività a partire dai segnali trasmessi e riflessi (problema di scattering inverso). Il secondo invece, utilizza impulsi UWB e, misurando come questi interagiscono coi tessuti, calcola la distribuzione di energia e realizza un'immagine. I dati possono essere acquisiti in tre differenti configurazioni:

- monostatica: un'unica antenna è usata sia da trasmettitore sia da ricevitore ed è traslata intorno all'oggetto;
- bistatica: trasmettitore e ricevitore sono una coppia di antenne che trasla insieme intorno all'oggetto;
- multistatica: i dati sono raccolti in un array di antenne.

Le prime due configurazioni presentano un minore rumore poiché non c'è interazione tra i trasmettitori, ma consentono di ottenere immagini a bassa risoluzione per il minor numero di dati raccolti. La terza configurazione risulta essere un processo molto più veloce rispetto ai primi due e consente la raccolta di molti più dati. Le misure ottenute nel dominio delle frequenze vengono trasformate nel dominio del tempo grazie alla trasformata di Fourier.

## 1.5 Algoritmi di ricostruzione per Imaging a microonde

Si può schematizzare in tre passaggi la procedura per ottenere immagini a partire dai dati ottenuti in un sistema di imaging a microonde:

- attenuazione o eliminazione di rumori e artefatti;
- stima preliminare dello scenario di scattering;
- ricostruzione dell'immagine.

Con il primo passaggio si va ad eliminare tutto ciò che è inutile, o spesso anche fuorviante e dannoso, al fine della ricostruzione. Le principali fonti di rumore sono la riflessione interna fra antenne e le loro interazioni, le variazioni nello spessore della pelle, l'eterogeneità dei tessuti, la distanza fra le antenne e la superficie della mammella, la riflessione delle onde con la superficie stessa. Ad esempio se l'obiettivo è di ricostruire le proprietà dielettriche

della mammella è necessario rimuovere il segnale riflesso dalla pelle che oscurerebbe quasi tutte le informazioni riguardanti l'interno del seno. Se invece interessa localizzare esattamente il tumore, allora è importante considerare la disomogeneità della mammella.

La stima dello scenario di scattering è un processo fondamentale per ricostruire l'immagine poiché comprende il calcolo e la valutazione delle caratteristiche della mammella. Conoscendo a priori informazioni come misure della superficie del seno, spessore della pelle e proprietà dielettriche medie della mammella, è possibile rendere notevolmente più rapida e accurata la ricostruzione dell'immagine (in particolare nel caso di problema inverso non lineare).

Come detto, le tecniche di MWI si dividono generalmente in due categorie: tomografiche, che ricostruiscono una distribuzione delle proprietà dielettriche della mammella, e di backscattering, che principalmente localizzano anomalie nella mammella. In entrambi i casi è necessario risolvere un problema di scattering inverso che, a seconda dell'approssimazione utilizzata, può essere a sua volta di due tipi: lineare o non lineare.

Per gli algoritmi non lineari la ricostruzione dell'immagine risulta essere una ottimizzazione in cui si cerca il minimo di un funzionale. Il processo è in sostanza un metodo iterativo che ricerca la convergenza tra i dati misurati e quelli calcolati nel modello. È dunque necessario l'uso di propagatori (*Forward solvers*) che possano predire i risultati delle misurazioni risolvendo le equazioni di Maxwell e ottenendo l'espressione del campo elettrico nel tempo. Il campo misurato diventa così l'input per il problema inverso. È importante sottolineare che sono necessari processi di regolarizzazione per controllare la propagazione del rumore e delle incertezze. Gli algoritmi non lineari risultano molto affidabili se si possiedono a priori dati sull'oggetto da analizzare, così da poter scegliere il punto in cui iniziare la minimizzazione (importanza della stima preliminare dello scenario di scattering).

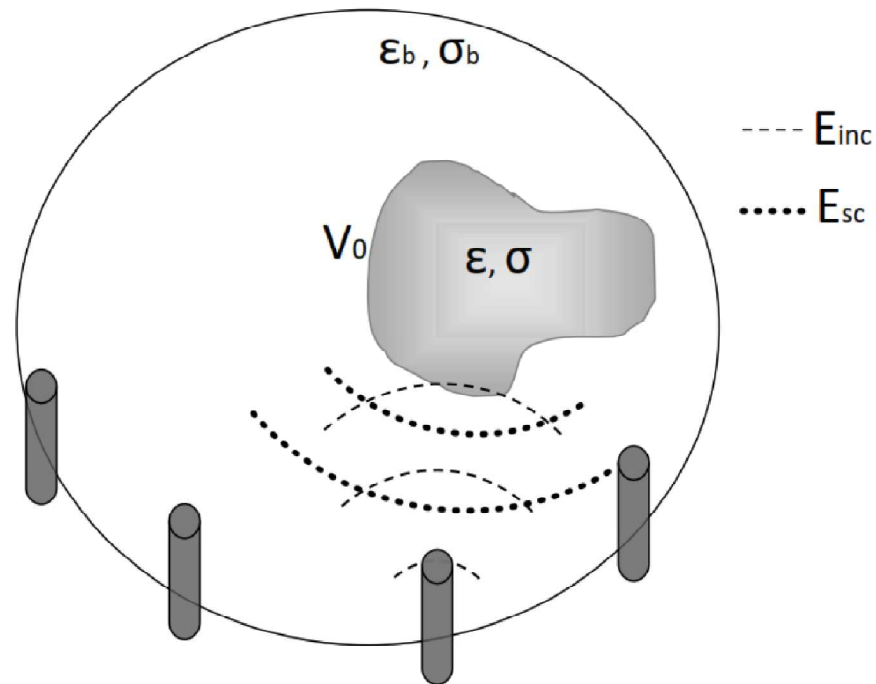
Negli algoritmi lineari non vengono considerate le interazioni tra i diversi tessuti che costituiscono la mammella. Ciò permette un processo molto più rapido e con conti molto semplificati, ma che non può offrire una soddisfacente analisi quantitativa dell'oggetto e che quindi può quasi unicamente determinare la posizione del tumore. Tra questi algoritmi si sottolineano le tecniche di beamforming, nelle quali si isola un'area del volume interessato e si effettua la misurazione un voxel alla volta, e la tecnica tomografica che invece usa il metodo di inversione tradizionale in cui tutti i voxel dell'area sono determinati simultaneamente.

## **1.6 Principi fisici della MWI**

L'imaging a microonde si basa sulla disomogeneità dei tessuti che costituiscono la mammella e quindi anche dei parametri elettromagnetici, permittività e conduttività, che causano una diffusione del campo elettromagnetico incidente. Nella figura 1.1 si ha una

rappresentazione schematica di un sistema a microonde. Il dominio dell'imaging, l'area circolare all'interno delle antenne, viene irradiata dai trasmettitori. Il campo elettromagnetico incidente viene scatterato e il campo totale viene misurato dai ricevitori (una o più antenne poste all'esterno del dominio). Questo campo totale misurato è la somma del campo incidente e di quello diffuso:

$$E_{TOT} = E_{inc} + E_{sc}$$



**Figura 1.1:** schematizzazione di un sistema di imaging a microonde. Le antenne irradiano un mezzo con permittività  $\epsilon_b$  e conduttività  $\sigma_b$  in cui è inserito un oggetto con parametri  $\epsilon$  e  $\sigma$ .

Lo scattering è dovuto alla presenza all'interno del dominio di un oggetto con parametri elettromagnetici costitutivi differenti rispetto a quelli del mezzo di background in cui il sistema di imaging a microonde è inserito. Dal campo elettromagnetico totale misurato si possono ottenere informazioni sulla posizione e/o sui parametri costitutivi dell'oggetto scatteratore a seconda del metodo di ricostruzione che si intende utilizzare.

## Capitolo 2

### Proprietà dielettriche dei tessuti

#### 2.1 Parametri dielettrici

I parametri dielettrici sono proprietà fondamentali della materia che descrivono l'interazione di un campo elettrico con la materia stessa. Essi sono definiti a partire dalle equazione di Maxwell nella forma con i vettori D ed H (rispettivamente campo elettrico e campo magnetico quando appunto si propagano nei materiali):

$$\nabla \times E = \frac{-\partial B}{\partial t} ; \quad \nabla \times H = J + \frac{\partial D}{\partial t}$$

Da cui:

$$\varepsilon_r = \frac{D}{E} \quad (\text{permittività elettrica})$$

$$\sigma = \frac{J}{E} \quad (\text{conduttività elettrica})$$

Nella MWI in particolare le proprietà dielettriche sono ricostruite a partire dalle differenze circa la permittività complessa definita come:

$$\varepsilon_r = \varepsilon' - j\varepsilon''$$

dove  $j = \sqrt{-1}$  unità immaginaria,  $\varepsilon'$  descrive gli effetti di polarizzazione di una particella carica nel tessuto e  $\varepsilon''$  descrive la differenza di fase dovuta alle correnti di spostamento generate dal campo elettrico applicato. Il tessuto biologico si può considerare come dielettrico e dunque questa perdita di fase è spesso descritta dalla conduttività che a sua volta è approssimabile unicamente all'effetto della corrente di spostamento:

$$\sigma = 2\pi\nu\varepsilon_0\varepsilon''$$

dove  $\varepsilon_0$  è la permittività nel vuoto e  $\nu$  è la frequenza. Le proprietà dielettriche sono dunque determinate da  $\varepsilon'$  e  $\varepsilon''$ , o da  $\varepsilon'$  e  $\sigma$  come funzione della frequenza:

$$\varepsilon_r = \varepsilon' - j \frac{\sigma}{\varepsilon_0 2\pi\nu}$$

I dipoli permanenti delle molecole polari, come acqua e molte proteine, sono orientati in modo casuale, ma quando vengono investiti da un campo elettrico esterno si orientano statisticamente nella stessa direzione del campo. Questo fenomeno si chiama polarizzazione elettrica ed è in sostanza un disturbo alla distribuzione delle cariche indotto dal campo elettrico verso un nuovo equilibrio. Questa ri-orientazione delle molecole polari richiede tempo, causando dunque una dispersione, e in particolare queste costanti di tempo sono differenti da una molecola all'altra. Una distribuzione delle diverse costanti di tempo può essere trovata considerando le disomogeneità molecolari e la forma non perfettamente sferica. Queste costanti sono comunque proporzionali al cubo del raggio delle molecole. Schwan [3] osserva nei suoi studi tre principali dispersioni, ovvero tre transizioni più nette delle altre da un livello a un altro. In figura 2.1 possiamo osservare le dispersioni  $\alpha$  per basse frequenze,  $\beta$  per le frequenze radio e  $\gamma$  per le frequenze corrispondenti alle microonde.

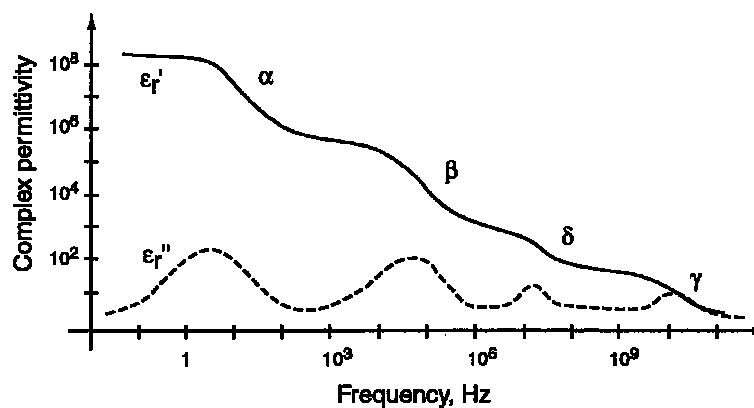


Figura 2.1: dispersione della permittività complessa alle diverse frequenze .

Nel range delle microonde domina il rilassamento delle molecole libere di acqua e per questo motivo le proprietà dielettriche dipendono quasi esclusivamente dal contenuto di acqua della regione presa in considerazione. I tessuti muscolari e tumorali hanno un alto contenuto di acqua, mentre i tessuti grassi o normali del seno ne hanno un minore contenuto. Si analizzerà meglio in seguito come i primi presentino proprietà dielettriche diverse dai secondi.

I dati ottenuti dai vari gruppi di ricerca sono quasi sempre presentati come curva di dispersione della costante dielettrica  $\epsilon$  e/o della conduttività effettiva  $\sigma$ . Per ottenere queste curve di dispersione viene eseguito un fit dei dati secondo il modello Cole-Cole:

$$\epsilon_r = \epsilon_\infty + \frac{\epsilon_s - \epsilon_\infty}{1 + (j2\pi\nu\tau)^{1-\alpha}} + j \frac{\sigma}{2\pi\nu\epsilon_0}$$

dove  $\alpha$  è il parametro Cole-Cole che è stimato dai dati sperimentali ( $0 < \alpha < 1$ ),  $\epsilon_s$  e  $\epsilon_\infty$  sono le costanti dielettriche a frequenza rispettivamente “statica” e “infinita” (poiché quando la frequenza cresce, la permittività scende da un valore stabile  $\epsilon_s$  a un nuovo valore  $\epsilon_\infty$ ) e  $\tau$  è la costante di rilassamento nel tessuto. Quando la permittività si abbassa, la conduttività aumenta di conseguenza secondo la relazione di Kramers-Kronig :

$$\sigma_\infty - \sigma_s = \frac{\epsilon_s - \epsilon_\infty}{\tau}$$

Se  $\alpha=0$  l’equazione si riduce al modello di Debye, ovvero a un sistema che si rilassa verso un nuovo equilibrio come un processo al primo ordine caratterizzato da  $\tau$ .

È importante infine sottolineare che i tessuti sono materiali altamente disomogenei e quindi i processi cosiddetti interfacciali hanno un ruolo importante nelle proprietà dielettriche. Oltre alla polarizzazione per orientamento esiste infatti un altro tipo di polarizzazione detta interfacciale. Se due sistemi non miscelabili hanno diversa conduttività, sotto l’azione di un campo elettrico si indurrà un momento di dipolo sulla loro superficie di separazione poiché da una parte all’altra dell’interfaccia si ha un diverso accumulo di carica. Questo momento contribuisce alla costante dielettrica complessiva. Quando tale meccanismo si rilassa, le molecole non riescono più a seguire il campo a causa di un grosso aumento della sua frequenza per il momento di dipolo indotto tra i due diversi mezzi. Questo rilassamento avviene con un andamento in frequenza che è lo stesso della polarizzazione per orientamento, che rimane comunque l’effetto dominante, per cui valgono le stesse equazioni che lo descrivono (Debye o Cole-Cole). Tale processo di rilassamento è detto effetto Maxwell-Wagner.

Si può perciò affermare che le proprietà dielettriche di un tessuto biologico abbiano le seguenti caratteristiche:

- interagiscono con la radiazione elettromagnetica a livello cellulare e molecolare;
- dipendono dalla frequenza;
- la permittività relativa può raggiungere valori pari a  $10^6 - 10^7$  sotto i 100 Hz;
- hanno una costante dielettrica molto alta rispetto ai liquidi omogenei;
- quando la frequenza aumenta la permittività decresce in tre passaggi principali: dispersioni  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  (possono essere presenti anche altre dispersioni);
  - la dispersione  $\alpha$  è associata alla diffusione ionica presso la membrana cellulare alle basse frequenze;

- la dispersione  $\beta$  avviene nella regione delle centinaia di kHz ed è dovuta alla polarizzazione di membrane cellulari, proteine ed altre macromolecole organiche;
- la dispersione  $\gamma$  avviene nella regione dei GHz ed è dovuta alla polarizzazione delle molecole di acqua;
- l'equazione di dispersione Cole-Cole ne descrive lo spettro.

Occorre sottolineare che il comportamento dielettrico può subire qualche cambiamento, anche se in alcuni casi infinitesimo, a causa di alcuni fattori come i cambiamenti di temperatura, l'integrità o meno delle cellule, la direzione del campo elettrico rispetto ai materiali fibrosi e come già visto in precedenza il contenuto di acqua.

## **2.2 Studi sulle proprietà dielettriche dei tessuti del seno**

Come detto in precedenza, l'altissimo numero di diagnosi di tumore al seno e di decessi in tutto il mondo ha portato alla necessità di sviluppare nuove e migliori tecniche di screening che potessero ovviare ai limiti delle precedenti. Tale ricerca va ovviamente di pari passo con un'altra complementare ad essa: lo studio delle proprietà dielettriche dei tessuti del seno. Da diversi anni infatti, un alto numero di gruppi di ricerca si impegna per trovare dati sempre più dettagliati riguardo la risposta che un tessuto offre quando viene sollecitato da uno o più impulsi a microonde. La conoscenza delle proprietà dielettriche dei tessuti che compongono la mammella permette lo sviluppo dei macchinari utilizzati per l'imaging a microonde, la creazione di molti fantocci fedeli alle reali proprietà della mammella per ottenere un maggior numero di dati e la realizzazione di modelli che simulino la propagazione delle onde elettromagnetiche nel tessuto biologico. Questa sezione si propone di mostrare il percorso compiuto dalla ricerca riguardo le proprietà dielettriche a diverse frequenze nel corso degli ultimi 30 anni e di confrontare i risultati ottenuti dai diversi gruppi di ricerca sparsi in tutto il mondo, a ulteriore prova che questo campo di ricerca è vivo e di comune interesse per tutta la popolazione mondiale, approfondendone maggiormente alcuni.

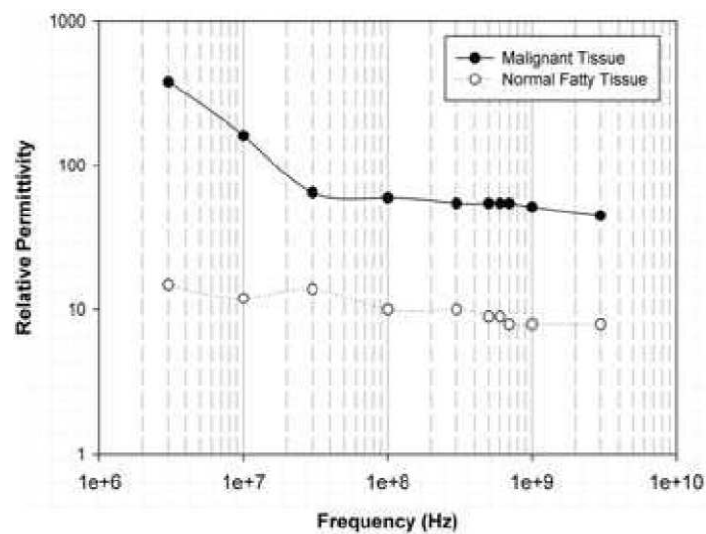
### **2.2.1 Primi risultati sulle proprietà dielettriche**

È difficile impossessarsi di un articolo riguardante le proprietà dielettriche dei tessuti biologici risalente a prima del 1950. Inoltre i pochi esistenti e reperibili sono soprattutto di carattere e interesse storico piuttosto che pratico. Successivamente, gli anni '50 e '60 sono stati perlopiù dominati dal lavoro del biologo tedesco Theodor Schwan, ai quali si è accennato in precedenza, che si concentrava però maggiormente sull'istologia come fulcro dei suoi studi. Si citano comunque per completezza i lavori di Osswald (1937), England (1950) e Cook (1951), che lavorarono su campioni estratti post-mortem, e Yamamoto

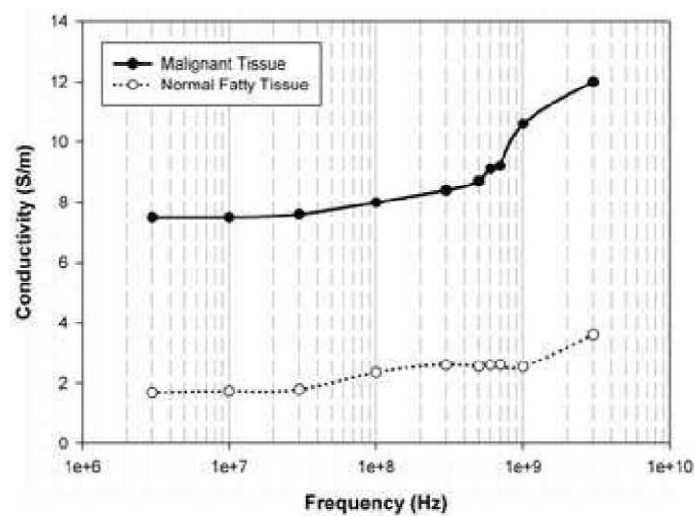


(1976), che fu uno dei primi a compiere studi in-vivo, ovvero studiando direttamente sull'organismo vivente.

Uno studio delle proprietà dielettriche molto più sistematico si ebbe a partire dagli anni '80 grazie al lavoro di **Chaudhary** [5] che studiò le proprietà dielettriche del tessuto della mammella normale e maligno tra 3MHz e 3 GHz a 25°C. I suoi lavori furono tutti eseguiti su campioni ex-vivo, ovvero tessuto vivente all'esterno dell'organismo. Nelle figure 2.2 e 2.3 sono presentati i grafici che descrivono rispettivamente la variazione della permittività e della conduttività in funzione della frequenza come riportato da Chaudhary stesso.



**Figura 2.2:** variazione della permittività relativa di tessuto normale (linea bianca) e maligno (linea nera) della mammella in un range di frequenze tra 3 MHz e 3 GHz secondo i risultati di Chaudhary.



**Figura 2.3:** variazione della conduttività di tessuto normale (linea bianca) e maligno (linea nera) della mammella in un range di frequenze tra 3 MHz e 3 GHz secondo i risultati di Chaudhary.

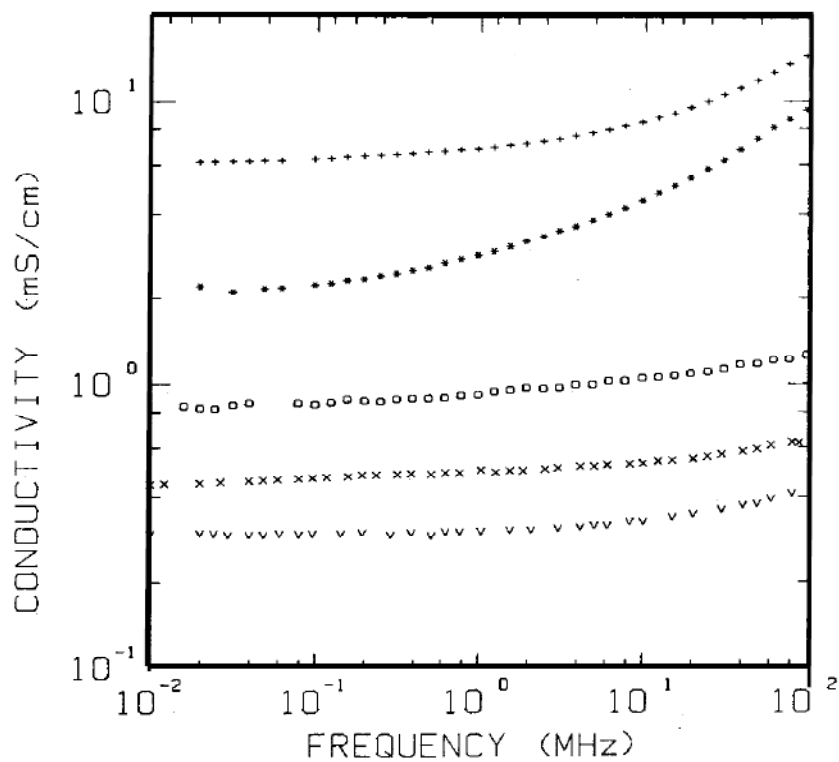
Nel suo studio concluse che esistevano differenze significative tra le proprietà dielettriche di tessuto normale e di tessuto maligno. Nel dettaglio queste differenze si presentavano in rapporto 4,7 : 1 per la conduttività e 5 : 1 per la permittività sempre in favore del tessuto maligno.

In seguito **Surowiec** [6] effettuò uno studio a frequenze inferiori, tra 20 kHz e 100 MHz, delle proprietà dielettriche di un carcinoma al seno e del tessuto circostante. Per le misurazioni utilizzò un network analyzer e un sensore capacitivo end-of-line. Il suo obiettivo era di fornire dati che servissero a sviluppare modelli eterogenei che simulassero gli organi con lesione e a effettuare imaging a radio frequenza. A tali frequenze le proprietà dielettriche sono determinate principalmente dalla carica delle membrane cellulari e dalla composizione chimica del tessuto. Già dagli studi precedenti era emerso che la permittività fosse maggiore nei tessuti tumorali. Surowiec lavorò su 7 esemplari di tumore estratti da pazienti diversi prelevando da ognuno di questi da 2 a 6 campioni a forma di disco (6 mm di diametro per 1 mm di spessore) per un totale di 28 campioni. Tutte le misurazioni sono state effettuate entro 4 ore dalla rimozione sempre alla temperatura di 37°C, modificando la strumentazione affinché non fosse disperso calore. Il contenuto di acqua di ogni campione variava tra l'80% e l'85%. Gli studi vennero quindi eseguiti ex-vivo come già era stato per Chaudhary. Le proprietà dielettriche vennero determinate misurando il coefficiente di riflessione, ripetendo il procedimento 10-15 volte per ogni campione alle diverse frequenze discrete e mediando i risultati per ogni frequenza. Nelle figure 2.4 e 2.5 si hanno i grafici rispettivamente di conduttività e permittività elettrica in funzione della frequenza per diversi tipi di tessuto individuati da analisi istologica. Per l'analisi dei dati divise i campioni in 3 gruppi: centro del tumore (gruppo a), tessuto limitrofo al tumore (gruppo b), tessuto distante 2 cm dal tumore (gruppo c). Ottenne i seguenti risultati per i 3 gruppi presi in esame alla frequenza di 100 kHz:

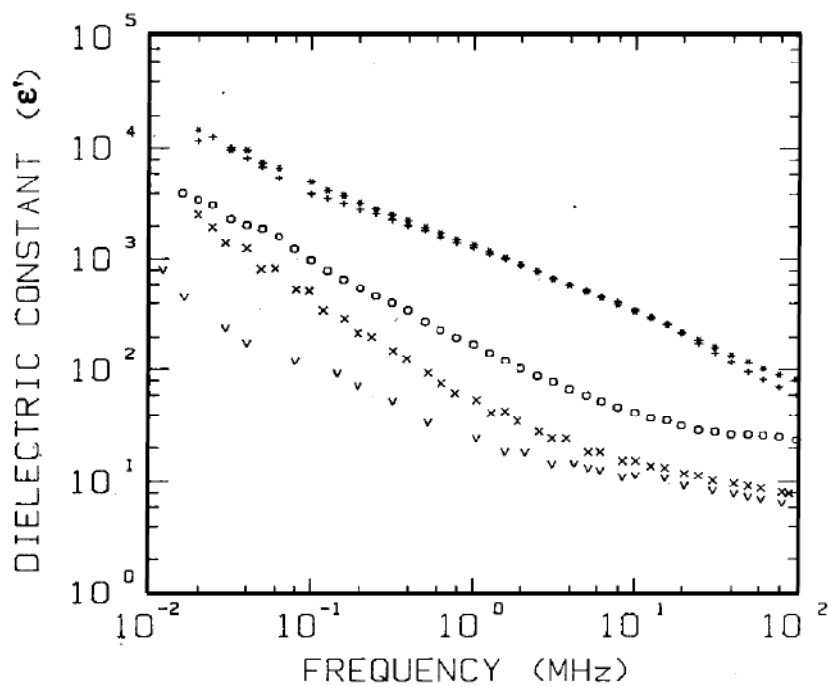
a)  $\epsilon = 2 \times 10^3 - 6 \times 10^3$   
 $\sigma = 4 - 5 \text{ mS/cm}$

b)  $\epsilon = 2,5 \times 10^3 - 8 \times 10^3$   
 $\sigma = 5 - 7 \text{ mS/cm}$

c)  $\epsilon < 500$   
 $\sigma = 1 \text{ mS/cm}$



**Figura 2.4:** *conduttività in funzione della frequenza secondo Surowiec per parte centrale tumore (\*), tessuto cicostante (+), tessuto prevalentemente grasso con cellule tumorali infiltrate (o), tessuto periferico (x), tessuto normale di controllo (v).*



**Figura 2.5:** *costante dielettrica in funzione della frequenza secondo Surowiec per parte centrale tumore (\*), tessuto cicostante (+), tessuto prevalentemente grasso con cellule tumorali infiltrate (o), tessuto periferico (x), tessuto normale di controllo (v).*

Nella regione centrale del tumore è presente una permittività nettamente maggiore rispetto alla periferia come emerge chiaramente dalle figura 2.6 e 2.7. Nelle zone più lontane dal tumore infatti il tessuto è più sano e presenta valori inferiori sia di  $\epsilon$  sia di  $\sigma$  rispetto alle zone tumorali in cui il tessuto è maligno. In alcuni esemplari, che rappresentavano un tessuto a uno stadio intermedio, ovvero in una zona abbastanza limitrofa al tumore ma non lontano come i campioni del gruppo c, osservò valori di permittività molto più elevati. Attribui ciò alla proliferazione delle cellule tumorali che causava la presenza di alcune di queste cellule infiltrate all'interno dei campioni. Ritenne inoltre che queste differenze potessero essere sfruttate per identificare e localizzare un carcinoma al seno poiché emergerebbero in uno scattering a microonde. Come si aspettava, fittando i dati con il metodo Cole-Cole, ottenne parametri dielettrici differenti per le diverse parti del tumore:

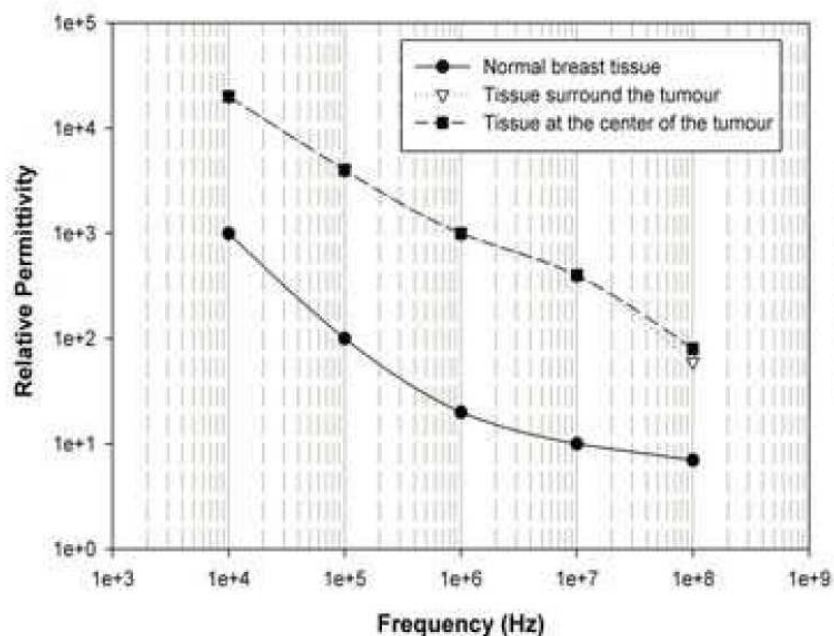
a,b)  $\tau = 0,6 - 1,4 \mu\text{s}$

$$\epsilon_s = 5 \times 10^3 - 9 \times 10^3$$

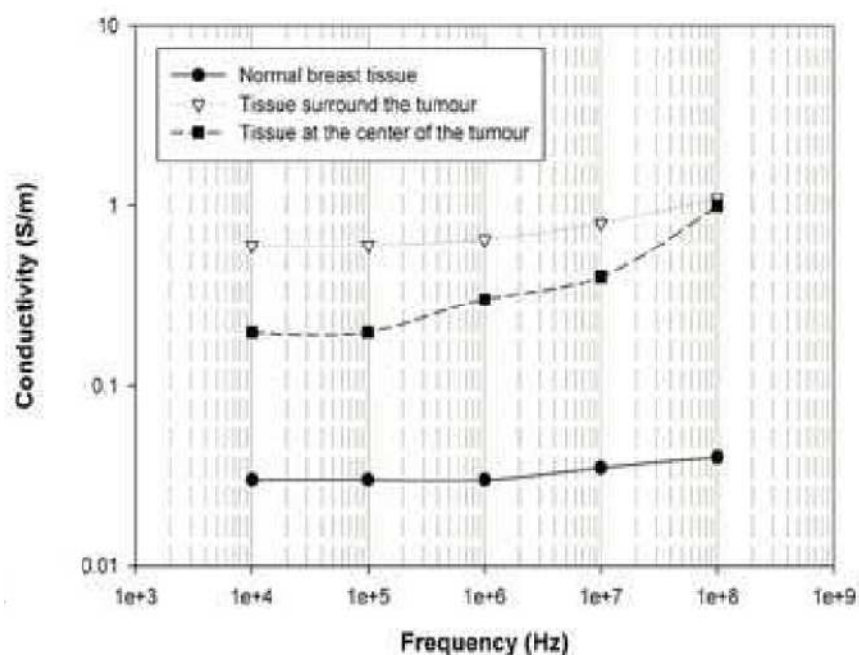
c)  $\tau = 0,3 \mu\text{s}$

$$\epsilon_s = 3 \times 10^3 - 5,5 \times 10^3$$

Le misurazioni rivelano significative differenze per le proprietà dielettriche tra campioni estratti da regioni diverse della mammella. Ciò è dovuto all'eterogeneità cellulare e alle differenze strutturali dei campioni testati.



**Figura 2.6:** variazione della permittività di tessuto tumorale (linea tratteggiata), circostante (linea bianca) e periferico (linea continua) della mammella in un range di frequenze tra 0,02 MHz e 100 MHz secondo i risultati di Surowiec.



**Figura 2.7:** variazione della conduttività di tessuto tumorale (linea tratteggiata), circostante (linea bianca) e periferico (linea continua) della mammella in un range di frequenze tra 0,02 MHz e 100 MHz secondo i risultati di Surowiec.

## 2.2.2 Sviluppo della ricerca negli anni '90

I risultati di molti gruppi e in particolare proprio quelli di Chaudhary e Surowiec stimolarono molti altri ricercatori a concentrarsi sullo studio delle proprietà dielettriche dei tessuti costituenti la mammella. Già nei primi anni '90 si ottennero nuovi importanti risultati.

**Campbell e Land** [7] eseguirono misure della permittività complessa del tessuto del seno femminile ex-vivo con una tecnica detta "a cavità risonante". Per i loro esperimenti utilizzarono la frequenza stabile di 3,2 GHz. Per primi ebbero l'obiettivo specifico di ottenere misurazioni in modo dettagliato dei parametri dielettrici unicamente per applicazioni a microonde. Ritenevano infatti che le misure ottenute da Surowiec non fossero accurate alle frequenze corrispondenti alle microonde poiché aveva raccolto e posizionato i campioni in una soluzione salina fisiologica. In questo modo secondo Campbell-Land, i risultati ottenuti da Surowiec erano fortemente condizionati e a tali frequenze rispecchiavano perlopiù i valori della soluzione salina piuttosto che quelli del campione di tessuto del seno. La tecnica a cavità risonante che utilizzarono per i loro studi osserva come cambia la frequenza di risonanza del sistema quando il campione è inserito nella cavità stessa attraverso un'apertura. Le aperture della cavità erano state disegnate in modo che solo campioni di

piccolo volume potessero essere inseriti (approssimativamente 15 mm<sup>3</sup>). Per esaminare i tessuti seguirono però l'idea di Surowiec e li divisero in 4 categorie: tessuto grasso, tessuto normale, tessuto tumorale benigno, tessuto tumorale maligno. Nella tabella 2.1 sono riportati i risultati ottenuti per le quattro categorie di tessuti rispetto a permittività relativa, conduttività e contenuto di acqua.

TIPO DI TESSUTO	PERMITTIVITÀ RELATIVA	CONDUTTIVITÀ (S/m)	CONTENUTO ACQUA (%)
Grasso	2,8 – 7-6	0,54 – 2,9	11 – 31
Normale	9,8 – 46	3,7 – 34	41 – 76
Benigno	15 – 67	7 – 49	62 – 84
Maligno	9 – 59	2 – 34	66 – 79

**Tabella 2.1:** proprietà dielettriche del tessuto del seno femminile alla frequenza di 3,2 GHz secondo i risultati ottenuti da Campbell e Land.

Notarono un significativo contrasto nei parametri dielettrici tra tessuto grasso e tumorale, ma anche un contrasto quasi nullo tra i valori dei tessuti tumorali benigni e maligni. Suggestirono quindi l'ipotesi che fosse impossibile distinguere tra le due tipologie di tumore unicamente basandosi sulle proprietà dielettriche. Un altro risultato interessante che emerse fu che le proprietà dielettriche dei tessuti normali del seno variavano in un range considerevolmente maggiore rispetto a quanto riscontrato in tutti gli studi precedenti.

In seguito **Joines** [8] eseguì i suoi studi misurando i parametri dielettrici di vari tipi di tessuto normale e maligno a frequenze comprese tra 50 e 900 MHz. Le misurazioni sono state effettuate sempre tra i 23°C e i 25°C, entro 1-2 ore dall'operazione di rimozione, utilizzando un network analyzer connesso a una sonda coassiale flat-ended poggiata direttamente sul campione di tessuto estratto. Anche in questo caso tutti i dati sono stati raccolti ex-vivo. Nel dettaglio il network analyzer misura l'ammettenza (Y) al di sotto della sonda:

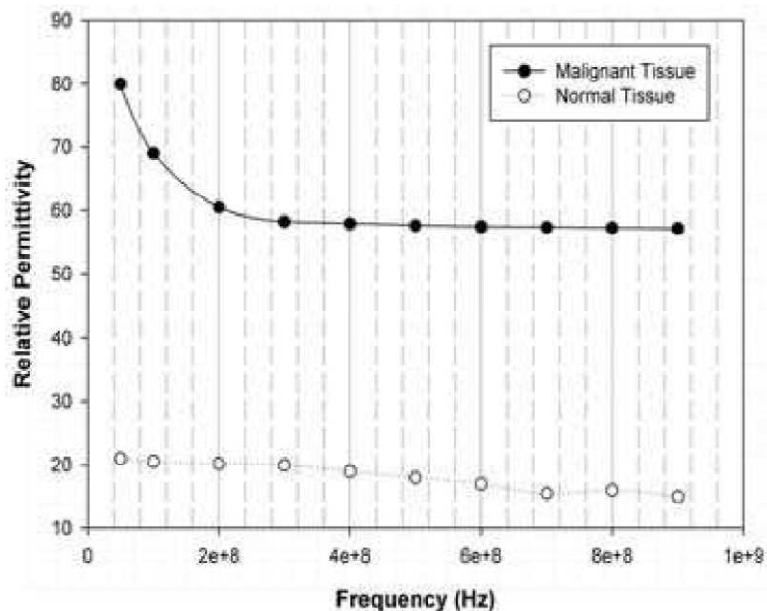
$$Y = j\omega\epsilon_r \left(\frac{A}{d}\right)$$

con

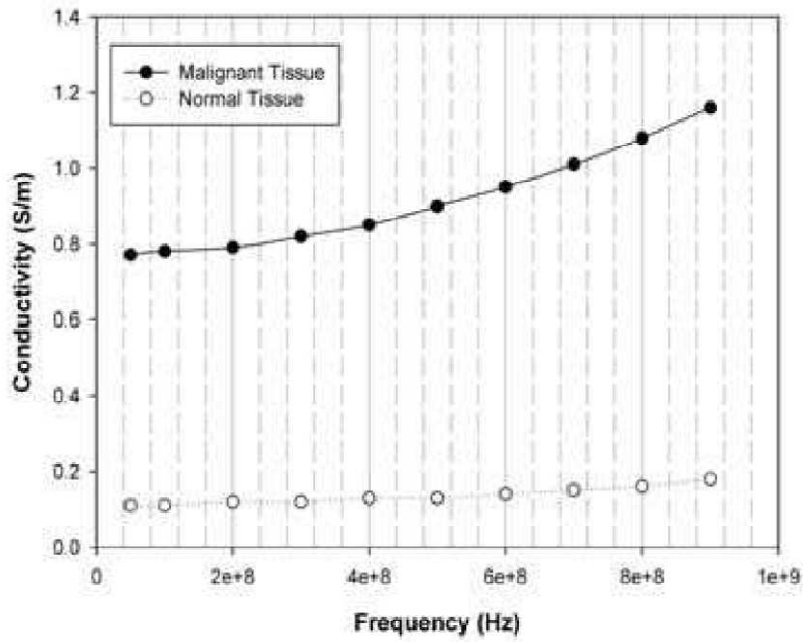
$$\epsilon_r = \epsilon - j\left(\frac{\sigma}{\omega}\right)$$

dove  $\omega = 2\pi\nu$ ,  $\left(\frac{A}{d}\right)$  è il rapporto area-distanza conosciuto. In questo modo misurando Y si determinano a cascata anche  $\epsilon$  e  $\sigma$ . Anche per Joines la motivazione principale era l'utilizzo dei suoi dati per possibili applicazioni future. Riteneva infatti importante conoscere le

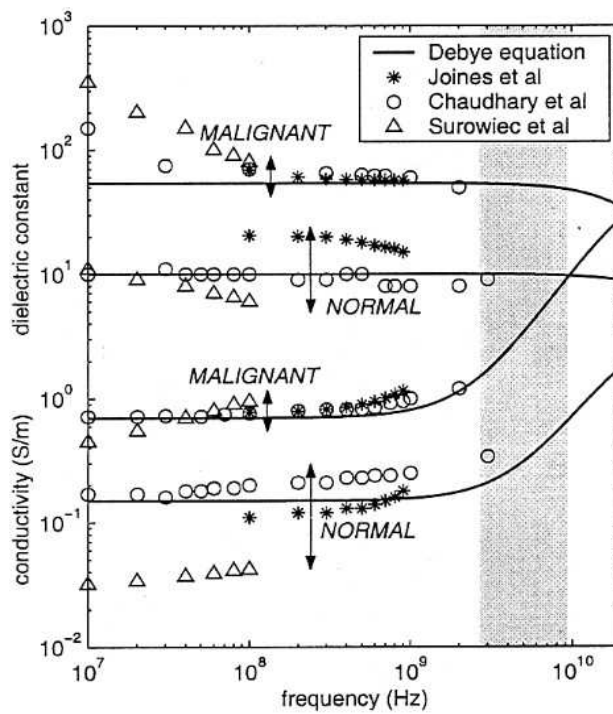
proprietà dielettriche dei diversi tessuti biologici per studi, modelli e anche possibili trattamenti clinici. Scelse di lavorare a tali frequenze per trovare un compromesso tra la dimensione dell'antenna e la profondità di penetrazione dell'onda secondo le proporzionalità che legano queste caratteristiche a frequenza e lunghezza d'onda. Nei sistemi a microonde la conduttività elettrica, la permittività relativa e la forma del tessuto determinano la quantità di energia riflessa e trasmessa attraverso la superficie, quindi diverse proprietà dielettriche comportano un diverso assorbimento dell'energia delle microonde tra tessuto normale e maligno. Raccolse dati su diversi tipi di tessuti e osservò che a tutte le frequenze e per ogni tipo di tessuto si hanno permittività e conduttività elettrica maggiori nei maligni rispetto ai normali. In particolare la differenza maggiore fra tutti i tessuti analizzati la si riscontrava nella ghiandola mammaria: in media 233% e 577% di differenza rispettivamente per permittività e conduttività. Nelle figure 2.8 e 2.9 si osserva un grande contrasto in entrambi i parametri tra tessuto della ghiandola mammaria normale e maligno, con una differenza media in rapporto 6,4 : 1 e 3,8 : 1 rispettivamente per permittività e conduttività in favore del tessuto tumorale. Le curve sono espresse in funzione della frequenza. Questi dati concordano con i risultati e le misurazioni ottenute precedentemente da Chaudhary come visibile in figura 2.10, nel quale sono confrontati i loro risultati con anche quelli di Surowiec alle frequenze radio e delle microonde.



**Figura 2.8:** *variazione della permittività relativa di tessuto normale (linea bianca) e tumorale (linea nera) della mammella in un range di frequenze tra 50 MHz e 900 MHz secondo i risultati di Joines.*



**Figura 2.9:** variazione della conduttività di tessuto normale (linea bianca) e tumorale (linea nera) della mammella in un range di frequenze tra 50 MHz e 900 MHz secondo i risultati di Joines.

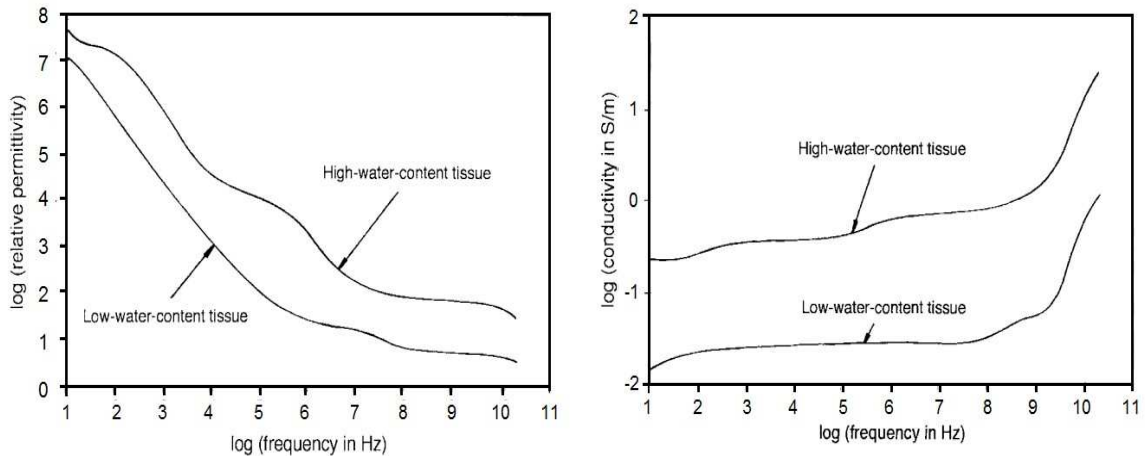


**Figura 2.10:** fit delle proprietà elettriche misurate da Joines Chaudhary e Surowiec secondo il modello di Debye per tessuto del seno normale e maligno alle frequenze radio e microonde.



È importante sottolineare un'ulteriore considerazione emersa dal lavoro di Joines: la mammella si presta molto bene allo studio delle sue proprietà dielettriche attraverso impulsi a microonde per le proprietà dei tessuti che la costituiscono (grasso, ghiandole e dotti) di possedere un basso contenuto di acqua. Per questo motivo il contrasto coi tessuti tumorali è notevolmente accentuato rispetto a quello che può offrire ad esempio un rene che normalmente contiene molta acqua e nel quale quindi quasi si eguagliano i valori dei parametri dielettrici tra tessuto normale e maligno. Ad esempio alla frequenza di 900 MHz la permittività relativa e la conduttività (in S/m) della mammella sono rispettivamente 15,0 e 0,18 per il tessuto normale e 57,1 e 1,16 per il tessuto maligno, mentre i valori del rene sono 61,0 e 1,20 per il tessuto normale e 57,6 e 1,20 per il tessuto malato. Risulta evidente la differenza di contrasto tra i due. Il risultato di Joines risultò essere un grandissimo stimolo per le successive ricerche sul rapporto fra mammella e microonde.

Negli stessi anni anche la fisica britannica **Camelia Gabriel** [9-12] incentrò le sue ricerche sullo studio delle proprietà dielettriche dei tessuti biologici in generale e non concentrandosi sulla mammella. La novità apportata in questi studi è la misurazione effettuata per la prima volta in una ricerca di grande scala in-vivo. Ovviamente questa scelta comportò anche alcuni limiti, tra i quali il più significativo era la costrizione a studiare solo le parti del corpo umano che la tecnologia del tempo rendeva accessibili come il palmo della mano, la pianta del piede o l'avambraccio. In un secondo tempo approfondì la sua ricerca aggiungendo misurazioni in-vitro di altri tipi di tessuto animale. L'analisi in-vitro permette di isolare meglio il campione attenuando fortemente il rumore di fondo, ma l'osservazione in-vivo rappresenta certamente in maniera più fedele la realtà fisiologica dell'organismo in esame. Per limitare questo problema per le misurazioni in-vitro, raccolse i dati mantenendo la temperatura del campione il più vicino possibile a quella del corpo. La maggioranza delle misurazioni furono effettuate tra 1 MHz e 20 GHz utilizzando un analizzatore di impedenza interfacciato al campione grazie a una sonda coassiale open-ended. Notò che analizzando campioni con pelle asciutta si avevano dispersioni ben definite sia alle radiofrequenze sia nel range delle microonde centrate rispettivamente nelle regioni dei MHz e dei GHz. Bagnando la pelle invece, si evidenziava uno spostamento marcato delle radiofrequenze verso frequenze inferiori e un aumento della grandezza di entrambe le dispersioni. Dalla misurazione di 30 differenti tessuti emerse che i parametri dielettrici relativi  $\epsilon$  e  $\sigma$  risultavano con ordini di grandezza maggiori per i tessuti che contengono grosse quantità di acqua al loro interno (muscoli, tumori maligni) rispetto ai tessuti a minore contenuto di acqua (grasso e tessuto normale). Nella figura 2.11 sono presentati permittività e conduttività in funzione della frequenza in scala logaritmica: il contrasto tra tessuti ad alto e a basso contenuto di acqua persiste lungo l'intero spettro delle radiofrequenze.



**Figura 2.11:** confronto della a) permittività e b) conduttività tra tessuti ad alto contenuto di acqua come il muscolo e tessuti a basso contenuto di acqua come il grasso in funzione della frequenza.

Emerge dunque anche dalle ricerche della Gabriel che le proprietà dielettriche di un tessuto biologico risultano dalla interazione di un radiazione elettromagnetica con i suoi costituenti a livello cellulare e molecolare e che a poche centinaia di MHz il meccanismo di polarizzazione dominante è l'orientazione dipolare delle molecole di acqua. Anche in questo caso tutti i dati sono stati fittati utilizzando il metodo Cole-Cole.

### 2.2.3 Risultati principali degli anni 2000

Negli anni 2000, con lo sviluppo delle strumentazioni e delle tecnologie e con l'aumentare di dati e informazioni raccolte dai precedenti esperimenti, si cominciò ad effettuare misurazioni delle proprietà dielettriche del seno in-vivo.

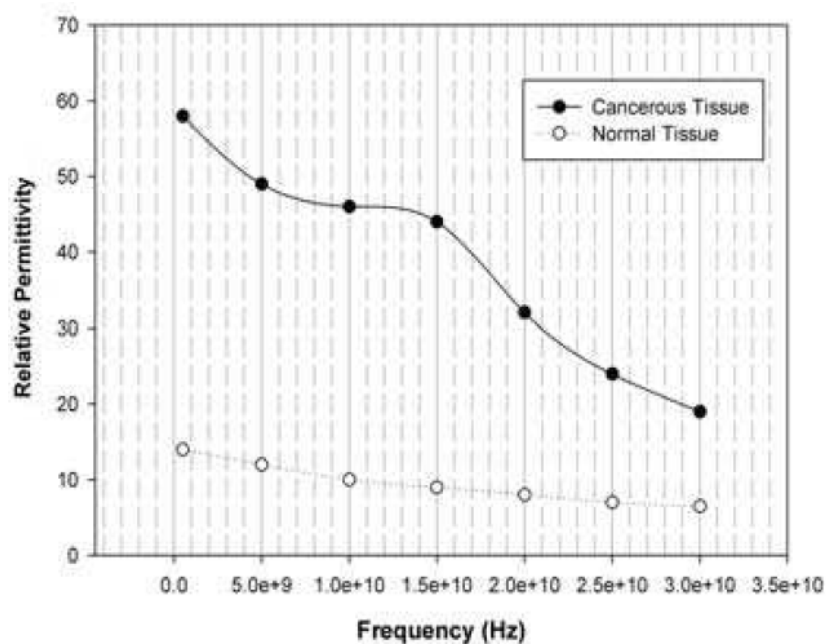
**Meaney** [13] utilizzò un prototipo clinico di sistema di imaging tomografico a microonde per stimare le proprietà dielettriche del tessuto normale della mammella in-vivo. Misurò la permittività e la conduttività medie del tessuto di un seno senza tumore. Nella tabella 2.2 sono presentati i risultati ottenuti da Meaney circa i valori medi di permittività e conduttività alla frequenza di 900 MHz.

Patient	Age	Average Permittivity	Average Conductivity (S/m)
1	76	17.22 ±11.21	0.5892 ±0.3547
2	57	31.14 ±4.35	0.6902 ±0.3650
3	52	36.44 ±6.24	0.6869 ±0.3156
4	49	35.43 ±3.93	0.5943 ±0.3841
5	48	30.85 ±7.22	0.6350 ±0.3550

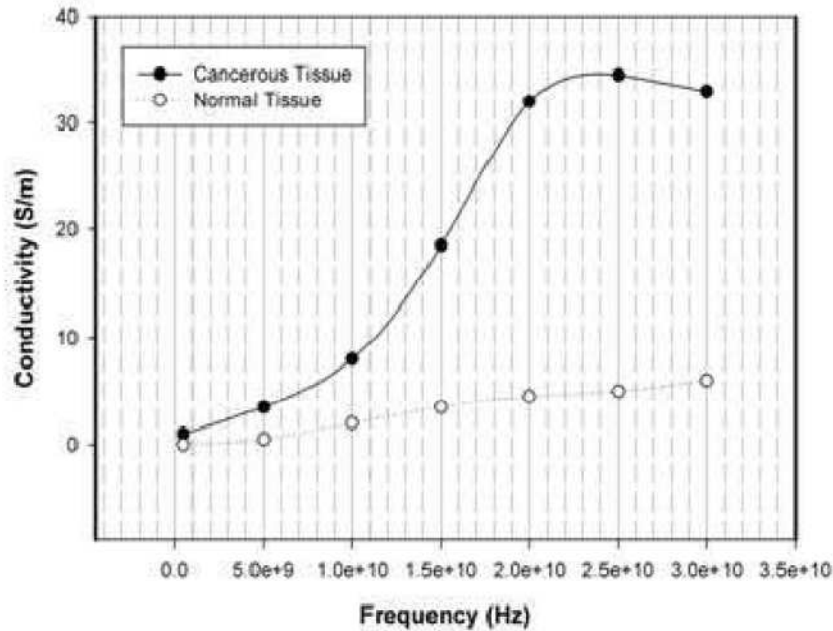
**Tabella 2.2:** proprietà dielettriche medie del tessuto del seno femminile alla frequenza di 900 MHz misurate in-vivo attraverso il sistema di imaging a microonde sviluppato da Meaney.

Osservò che a tale frequenza si avevano valori medi della permittività significativamente maggiori rispetto ai precedenti studi ex-vivo pubblicati da Chaudhary e Joines. Lo studio di Meaney però non comprende il tessuto tumorale e dunque è impossibile un confronto delle proprietà dielettriche in-vivo ed ex-vivo del tessuto maligno. Meaney suggerì inoltre una correlazione tra i valori medi della permittività e la densità radiografica del tessuto. Questa considerazione era dovuta al fatto che i pazienti catalogati radiograficamente come ad alto contenuto di grasso mostravano una permittività media pari a 31, mentre quelli catalogati come aventi tessuto con densità eterogenea presentavano un valore di permittività relativa pari a 35-36.

In uno studio più recente **Choi** [14] misurò ex-vivo le proprietà dielettriche del tessuto della mammella insieme a quelle dei linfonodi in metastasi e dei linfonodi normali. Svolsse le sue ricerche nel range di frequenze da 0,5 GHz a 30 GHz. Dai risultati mostrati nelle figure 2.12 e 2.13 emerge ancora una volta il contrasto dielettrico tra il tessuto normale e il tessuto maligno in buona concordanza con gli studi precedenti.



**Figura 2.12:** variazione della permittività relativa di tessuto normale (linea bianca) e tumorale (linea nera) della mammella in un range di frequenze tra 0,5 GHz e 30 GHz secondo i risultati di Choi.



**Figura 2.13:** variazione della conduttività di tessuto normale (linea bianca) e tumorale (linea nera) della mammella in un range di frequenze tra 0,5 GHz e 30 GHz secondo i risultati di Choi.

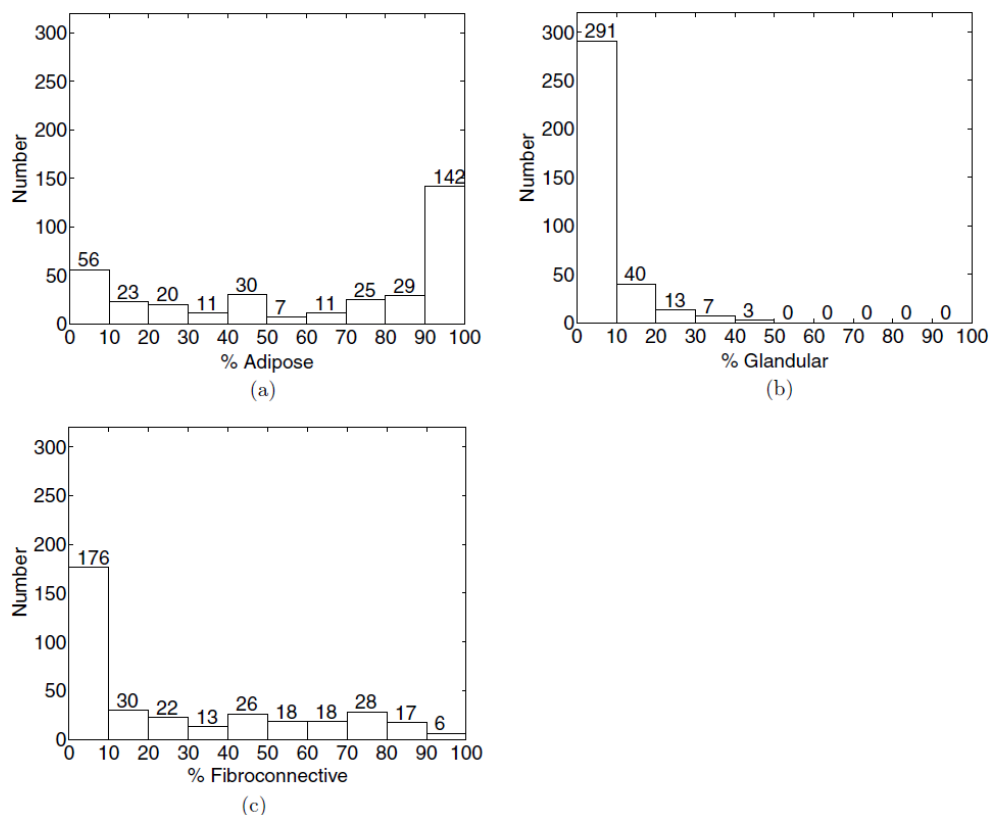
## 2.2.4 Lo studio di Mariya Lazebnik

La ricerca che a tutt'oggi risulta essere la più completa, chiara e articolata è probabilmente quella compiuta da **Mariya Lazebnik** e pubblicata in due articoli nel 2007 [15-16], nonostante gli studi da lei compiuti siano stati fatti tutti ex-vivo. Nel primo vengono discussi e analizzati i risultati ottenuti dallo studio delle proprietà dielettriche del tessuto normale del seno. Nel secondo articolo invece si confrontano i parametri dielettrici per tessuto normale, tumorale benigno e tumorale maligno. Anche questo studio fu mosso dal desiderio di fornire dati precisi e in quantità sufficiente per sviluppare modelli numerici e fantocci di seno concreti per valutazioni pre-cliniche di individuazione, localizzazione e trattamento a microonde di tumori al seno. Si andrà ora ad analizzare nel dettaglio entrambi gli articoli.

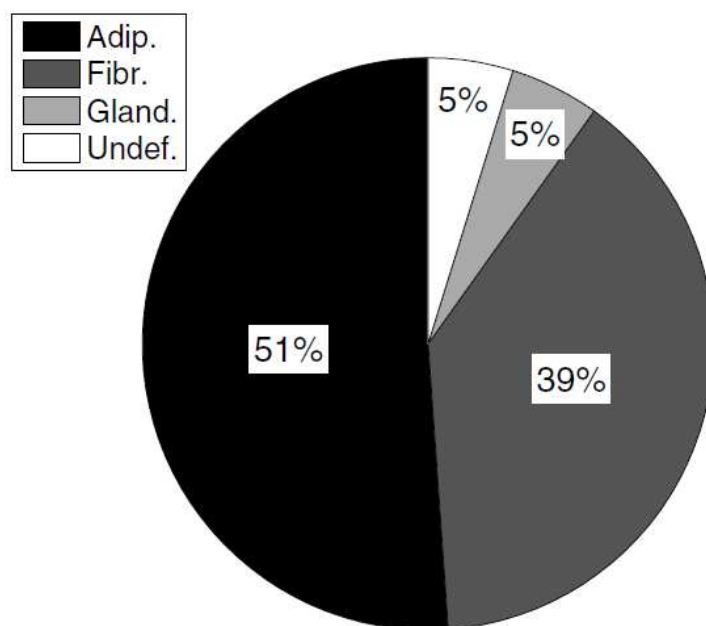
Nel primo articolo Lazebnik si pose tre obiettivi principali:

1. caratterizzare le proprietà dielettriche di un grande numero di campioni di seno ottenuti da riduzioni, biopsie e mastectomie eseguite poco prima della misurazione nel range di frequenze tra 0,5 GHz e 20 GHz;
2. correlare le misure delle proprietà dielettriche con l'analisi istopatologica dei campioni di tessuto;
3. eseguire un'analisi statistica assicurando l'integrità dei dati e fittandoli con il metodo Cole-Cole.

Si propone inoltre di compensare le debolezze delle precedenti ricerche: il piccolo numero di pazienti, la quasi totale mancanza di studi che superassero i 3,2 GHz e il limitato numero di tipi di tessuto analizzati. Per le misurazioni utilizza una sonda coassiale di precisione open-ended poiché offre una buona risposta, è posto a diretto contatto con il campione e permette di lavorare in modo dettagliato alle frequenze interessate. Su ogni campione viene fatto un puntino nero e questa sonda misura proprio il cilindro sotto questo. Si stabilirono dei criteri esclusivi per minimizzare l'incertezza sulla composizione del tessuto compreso nel volume analizzato dalla sonda. Vennero così esclusi diversi campioni per assicurare l'integrità della correlazione tra misurazioni dielettriche e informazioni istologiche. Rimasero così 354 campioni che confrontati agli studi precedenti sono un numero nettamente maggiore. Anche in questo caso venne utilizzato il metodo Cole-Cole per rappresentare ogni set di dati. Un'innovazione portata da Lazebnik fu la divisione dei campioni a seconda della percentuale di tessuto adiposo contenuto in essi in tre gruppi: da 0 a 30% (99 campioni), da 31% a 84% (84 campioni), da 85% a 100% (171 campioni). In figura 2.14 è visibile la distribuzione percentuale dei tessuti adiposo, ghiandolare e fibroconnettivo all'interno dei campioni, mentre in figura 2.15 si ha la distribuzione dei tessuti dominanti al di sotto del segno nero.

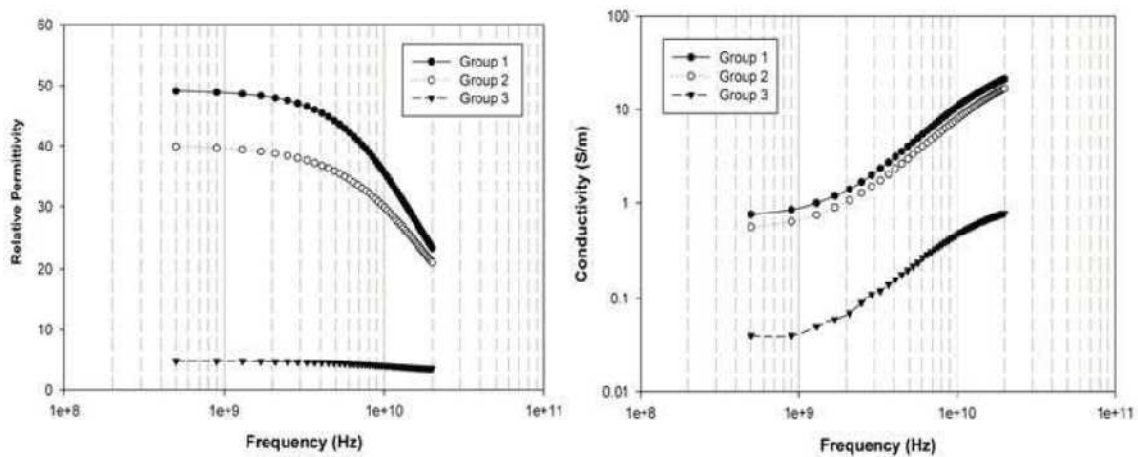


**Figura 2.14:** istogrammi della distribuzione percentuale nei campioni di tessuto adiposo (a), ghiandolare (b) e fibroconnettivo (c) secondo i dati raccolti da Lazebnik.

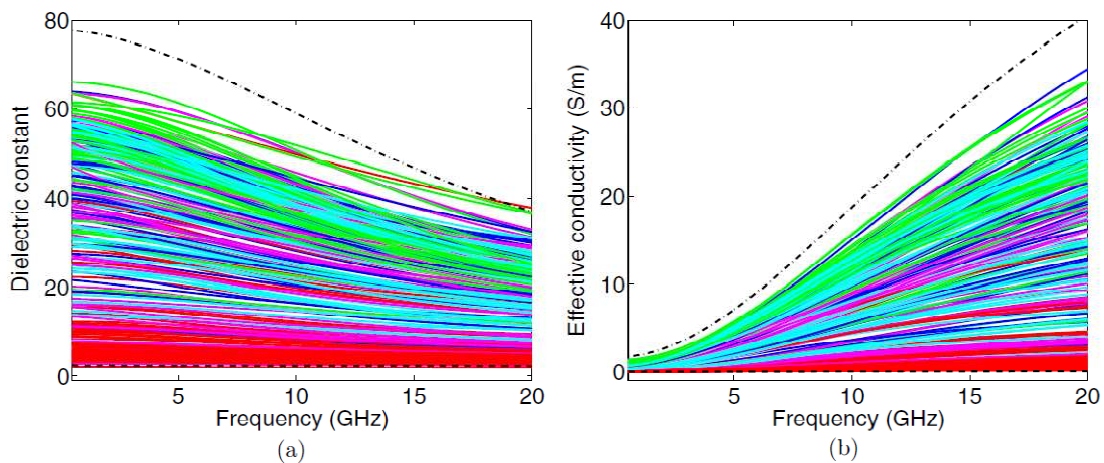


**Figura 2.15:** distribuzione dei tessuti dominanti al di sotto del segno nero.

La distribuzione asimmetrica dei tessuti che emerge dai grafici è dovuta al fatto che i campioni presi in esame provengano perlopiù da riduzioni al seno e dunque risultino dominati da tessuto adiposo. Inoltre il protocollo fu disegnato per prelevare i campioni da misurare per ogni esemplare in siti adiposi (generalmente omogenei) e in siti ghiandolari/fibroconnettivi (possono essere omogenei o eterogenei). Risulta evidente come lo studio portato avanti da Lazebnik dia un risalto senza precedenti (ad eccezione di Campbell-Land) all'eterogeneità dei tessuti che costituiscono la mammella. Negli studi precedenti infatti, i campioni venivano estratti quasi sempre da zone attorno al tumore, che si trova solitamente nella parte ghiandolare. Dunque l'eterogeneità della mammella era sottostimata poiché la parte grassa era nettamente inferiore alla realtà. Per ogni campione si ottennero permittività e conduttività medie fittando i valori dello stesso punto dello spazio per 50 frequenze diverse. Il valore medio a ogni particolare frequenza venne calcolato contando ogni campione del gruppo. Infine questi valori medi vennero fittati attraverso le equazioni di Cole-Cole come visibile in figura 2.16. Nella figura 2.17 sono mostrati i fit di tutti i 354 campioni analizzati. Appare evidente il grande range abbracciato dalle proprietà dielettriche del tessuto normale. Il grafico rispetta le aspettative secondo le quali il contenuto di acqua, e quindi la risposta dielettrica, varia da estremamente basso (puro grasso) ad alto (ghiandolare e fibroconnettivo).



**Figura 2.16:** *permittività e conduttività di tessuto normale misurato da Lazebnik in un range di frequenze tra 0,5 GHz e 20 GHz. Group 1 rappresenta i campioni con tessuto adiposo compreso tra 0 e 30%, group 2 tra 31% e 84%, group 3 tra 85% e 100%.*



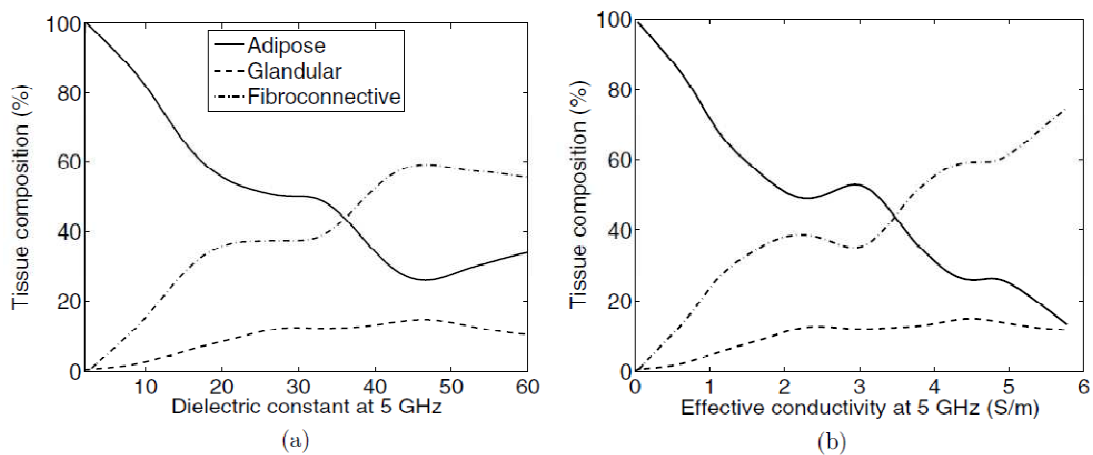
**Figura 2.17:** *fit su 354 set di dati di tessuto normale secondo Cole-Cole di  $\epsilon$  (a) e  $\sigma$  (b). Il colore dal verde al rosso rispecchia il crescente contenuto di tessuto adiposo. La curva nera continua rappresenta la soluzione salina, la curva tratteggiata in basso rappresenta i lipidi, la curva tratteggiata e puntata rappresenta il sangue.*

Nella tabella 2.3 sono esplicitati i parametri Cole-Cole per ogni gruppo. Colpisce subito come il gruppo 3 abbia la minore variazione delle proprietà dielettriche e come i valori salgano al calare della percentuale adiposa. Il gruppo 2 però fa eccezione e a causa della sua alta eterogeneità e presenta la variabilità maggiore insieme a un  $\tau$  inferiore al gruppo 1.

	Group 1	Group 2	Group 3
% adipose	0–30	31–84	85–100
Number of samples	99	84	171
$\epsilon_{\infty}$	7.821	5.573	3.140
$\Delta\epsilon$	41.48	34.57	1.708
$\tau$ (ps)	10.66	9.149	14.65
$\alpha$	0.047	0.095	0.061
$\sigma_s$ (S m <sup>-1</sup> )	0.713	0.524	0.036

**Tabella 2.3:** Parametri Cole-Cole delle curve medie per i tre gruppi in base al diverso contenuto adiposo.

Nella figura 2.18 si ha un metodo alternativo e compatto per visionare i dati: vengono mostrate le curve generate dal modello Cole-Cole per la composizione del tessuto in funzione rispettivamente della costante dielettrica e della conduttività alla frequenza di 5 GHz. In generale si nota che al crescere di permittività e conduttività si ha un calo nella percentuale di contenuto adiposo e un aumento della percentuale di contenuto ghiandolare e fibroconnettivo. Questo effetto era visibile anche nella tabella 2.1.



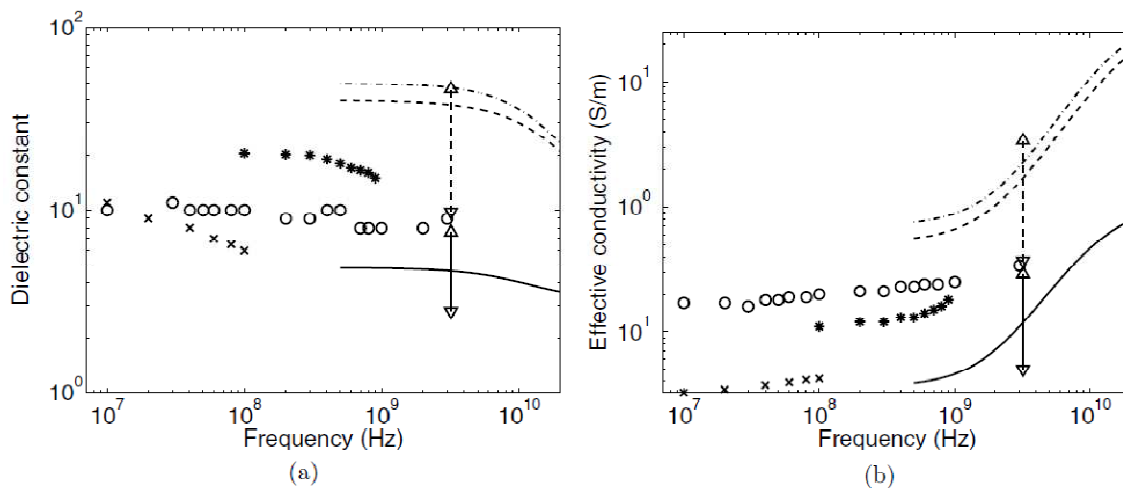
**Figura 2.18:** composizione del tessuto in percentuale in funzione della costante dielettrica (a) e della conduttività (b) alla frequenza di 5 GHz.

È importante sottolineare come  $\epsilon$  e  $\sigma$  decrescano quando aumenta il tempo fra la rimozione e la misurazione. Questa differenza è però trascurabile (il tempo trascorso per i campioni presi in esame variava da 5 minuti a 5 ore) come anche l'età del paziente e la temperatura del campione. Non sono state riscontrate significative differenze nemmeno tra i parametri dielettrici ricavati da campioni diversi provenienti dallo stesso paziente, né tra pazienti



diversi. Dal confronto con gli studi effettuati in precedenza per tessuti normali non malati, visibili in figura 2.19, emerge che:

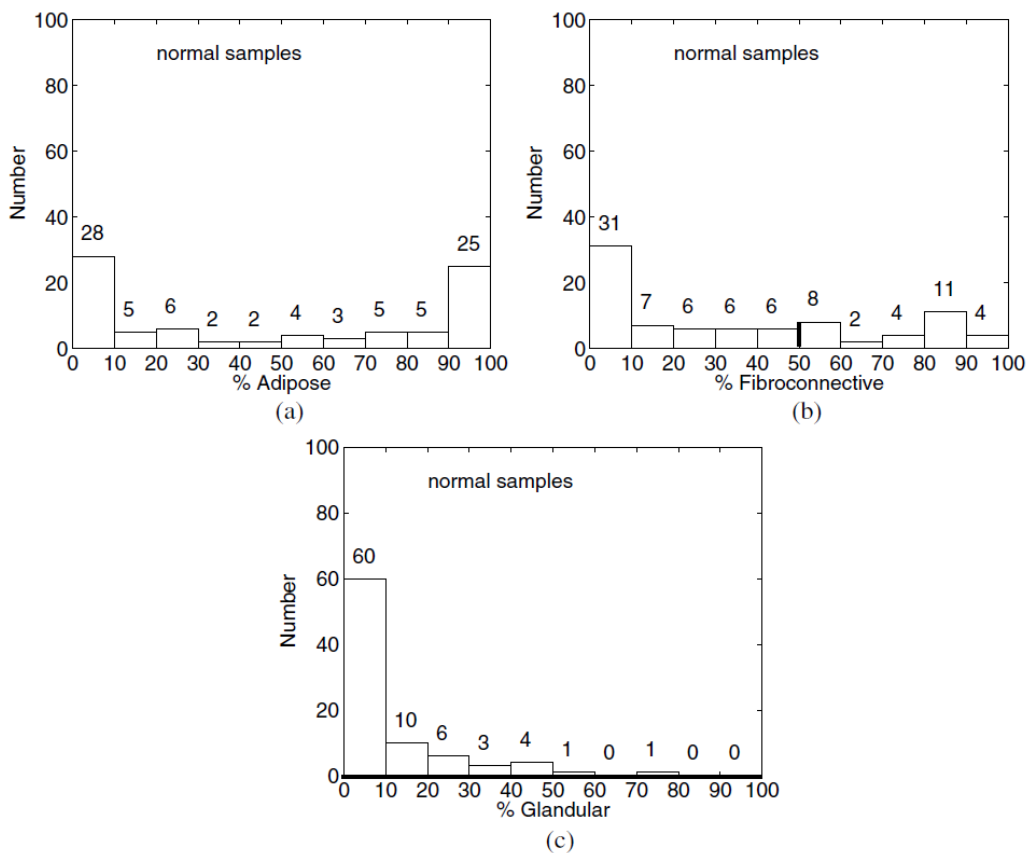
- le curve del gruppo 3 sono inferiori;
- le curve del gruppo 1 sono maggiori;
- i parametri dielettrici abbracciano un range di valori maggiore, ad eccezione dello studio operato da Campbell-Land.



**Figura 2.19:** confronto delle proprietà dielettriche medie dei tre gruppi analizzati con gli studi precedenti di Chaudhary (o), Surowiec (x), Joines (\*) e Campbell-Land (range indicato dalle frecce verticali tratteggiata per tessuto normale e continua per adiposo a 3,2 GHz). Con la linea tratteggiata e puntata si indica il gruppo 1 (0-30% adiposo), con quella tratteggiata si indica il gruppo 2 (31-84% adiposo), con la linea continua si indica il gruppo 3 (85-100% adiposo).

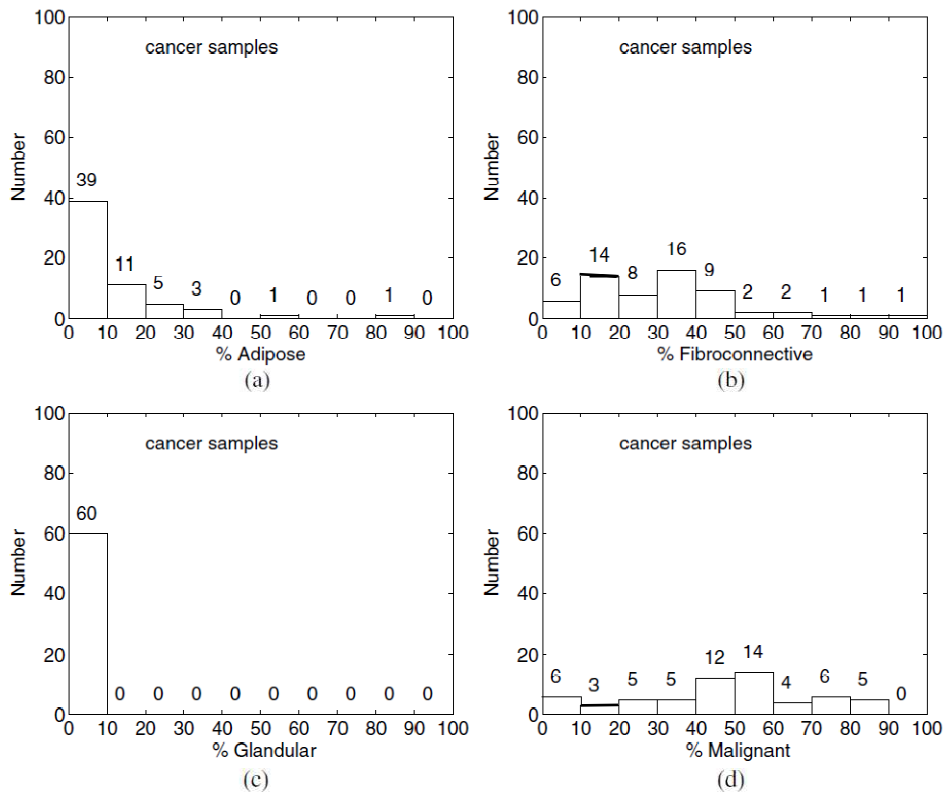
Nel suo secondo studio Mariya Lazebnik ripeté il procedimento con campioni ottenuti da operazioni chirurgiche di rimozione di tumori. Per ogni rimozione venne prelevato un campione di tessuto normale e uno di tessuto maligno. Per le misurazioni venne utilizzata una sonda coassiale open-ended, con diametro pari a 3 mm così da assicurare un contatto eccellente tra tessuto e apertura della sonda, congiunta a un network analyzer. Lo scopo di questo studio era di stabilire le proprietà dielettriche di diversi tessuti normali, tumorali benigni e tumorali maligni alle frequenze delle microonde comprese tra 0,5 GHz e 20 GHz. Applicando gli stessi criteri del primo articolo restarono 155 campioni da 119 differenti pazienti (85 normali, 60 maligni, 10 benigni). Anche in questo caso i campioni normali furono divisi negli stessi tre gruppi in base alla percentuale di grasso contenuta (0 - 30%, 31% - 84%, 85% - 100%) e le curve medie trovate con il medesimo procedimento dell'articolo precedente.

La distribuzione dei tessuti per i campioni normali è mostrata dagli istogrammi in figura 2.20.

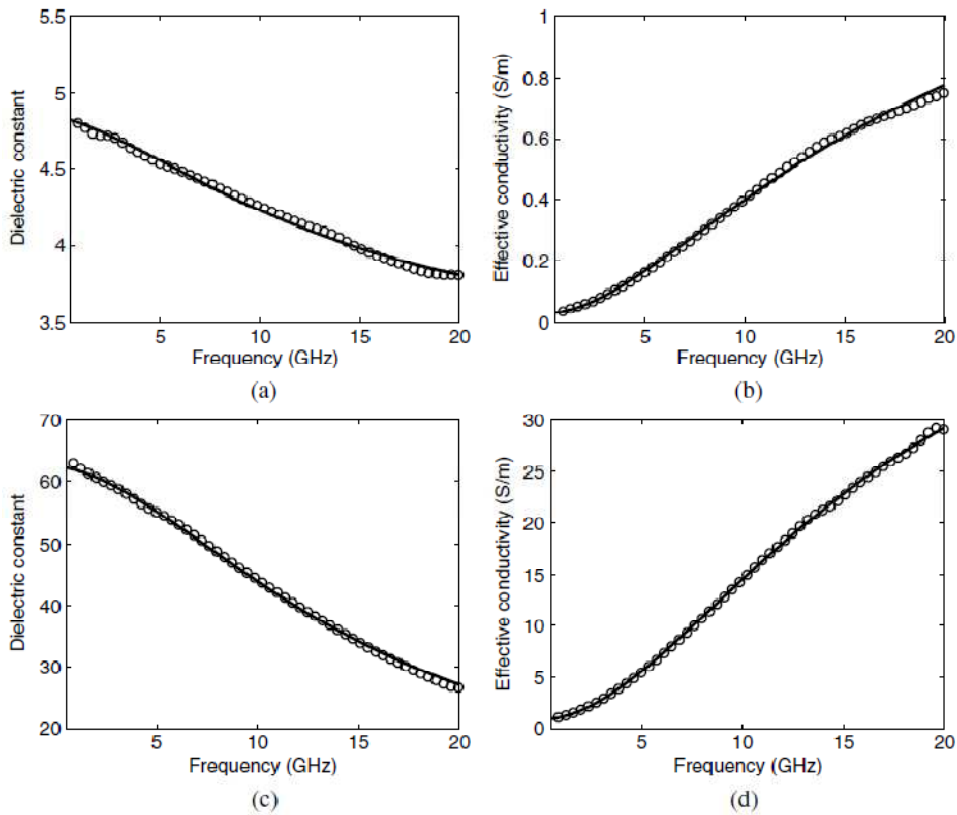


**Figura 2.20:** istogrammi della distribuzione percentuale nei campioni di tessuto adiposo (a), fibroconnettivo (b) e ghiandolare (c) secondo i dati raccolti da Lazebnik per campioni normali ottenuti da chirurgia di rimozione.

In figura 2.21 si hanno invece gli istogrammi che descrivono la distribuzione dei tessuti per i campioni tumorali. Si nota immediatamente un contenuto molto basso di tessuto adiposo e ghiandolare, infatti 50 campioni su 60 contengono da 0 a 20% di grasso e tutti hanno 10% o meno di tessuto ghiandolare. Questo dipende dal fatto che la maggioranza dei campioni tumorali analizzati hanno origine nella regione ghiandolare del seno, perciò il contenuto di grasso é molto basso come anche quello di tessuto ghiandolare sano.

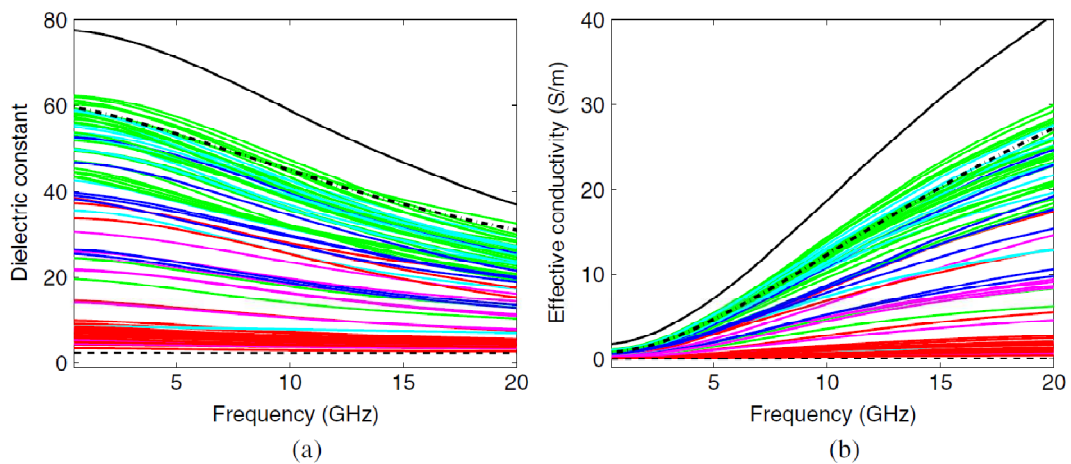


**Figura 2.21:** istogrammi della distribuzione percentuale nei campioni tumorali di tessuto adiposo (a), fibroconnettivo (b), ghiandolare (c) e maligno (d) secondo i dati raccolti da Lazebnik.

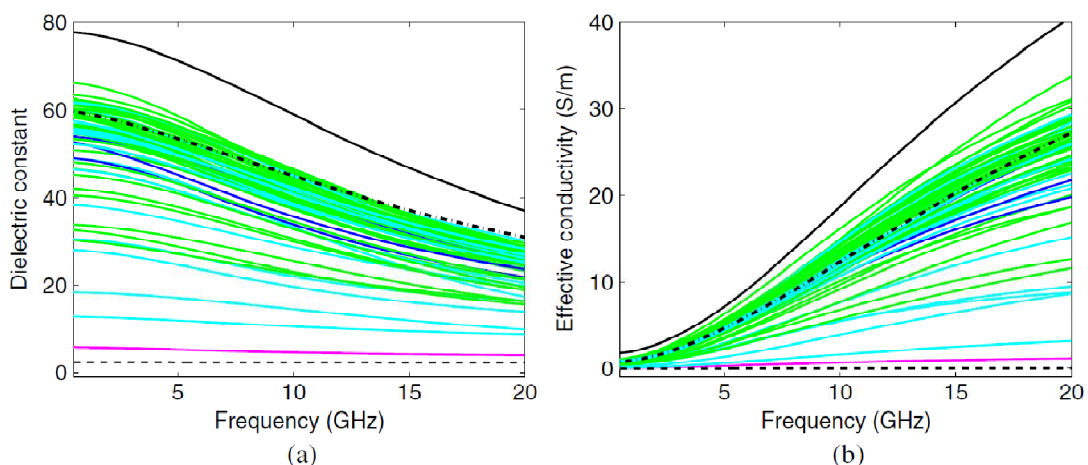


**Figura 2.22:** esempi di fit Cole-Cole per due set di dati: costante dielettrica e conduttività in funzione della frequenza per un campione normale (a, b) e per un campione tumorale (c, d).

Grazie alla figura 2.22 è possibile confrontare un set di misure normali e un set di misure tumorali fittate con il metodo Cole-Cole che mostrano l'andamento di permittività e conduttività in funzione della frequenza. Sono evidenti le differenze nei valori di  $\epsilon$  e  $\sigma$  in funzione delle medesime frequenze: per il set tumorale risultano abbondantemente maggiori entrambe. In figura 2.23 e 2.24 sono presentati i fit Cole-Cole per i set di misure di ogni campione di tessuto rispettivamente normale e maligno. Anche in questo caso i parametri dielettrici dei campioni normali abbracciano un range molto largo concordando con le aspettative secondo le quali il contenuto di acqua nei tessuti normali varia da molto basso (puro adiposo) a molto alto (ghiandolare/fibroconnettivo). Anche per i tessuti malati si ha concordanza con le aspettative poiché si notano quasi esclusivamente linee verdi con alte proprietà dielettriche e ciò significa un basso contenuto adiposo.

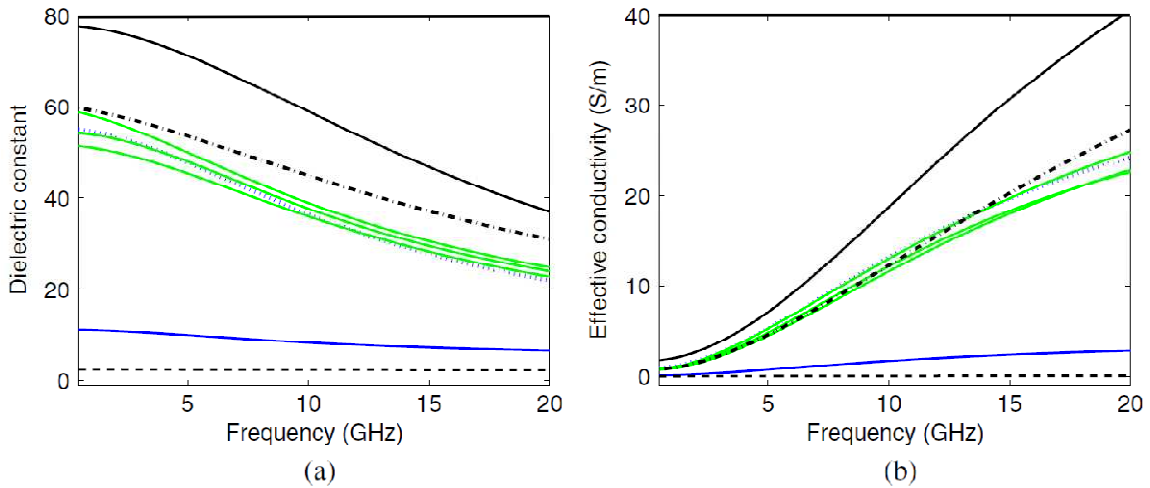


**Figura 2.23:** fit su 85 set di dati di tessuto normale secondo Cole-Cole di  $\epsilon$  (a) e  $\sigma$  (b). Il colore dal verde al rosso rispecchia il crescente contenuto di tessuto adiposo. La curva nera continua rappresenta la soluzione salina, la curva tratteggiata in basso rappresenta i lipidi, la curva tratteggiata e puntata rappresenta il sangue.

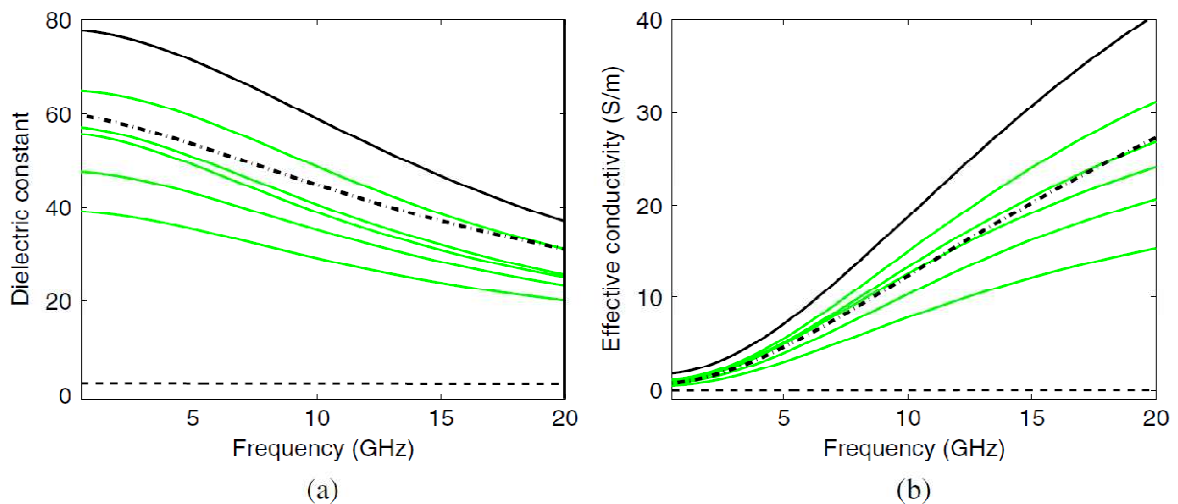


**Figura 2.24:** fit su 60 set di dati di tessuto maligno secondo Cole-Cole di  $\epsilon$  (a) e  $\sigma$  (b). Il colore dal verde al rosso rispecchia il crescente contenuto di tessuto adiposo. La curva nera continua rappresenta la soluzione salina, la curva tratteggiata in basso rappresenta i lipidi, la curva tratteggiata e puntata rappresenta il sangue.

In figura 2.25 e 2.26 invece, si hanno i fit per i set di misure dei campioni tumorali benigni divisi 5 e 5 a seconda della struttura in cui sono stati prelevati. Nel primo infatti ci sono 4 casi di cisti e 1 di iperplasia duttale, nel secondo 5 casi di fibroadenoma. Sono pochi i casi benigni e quindi non fanno statistica anche perché possono avere cause molto diverse tra loro, ma come è ben visibile dal grafico sono comunque generalmente con basso contenuto adiposo.



**Figura 2.25:** fit su 5 set di dati di tessuto tumorale benigno prelevati presso l'università del Wisconsin secondo Cole-Cole di  $\epsilon$  (a) e  $\sigma$  (b). Il colore dal verde al rosso rispecchia il crescente contenuto di tessuto adiposo. La curva nera continua rappresenta la soluzione salina, la curva tratteggiata in basso rappresenta i lipidi, la curva tratteggiata e puntata rappresenta il sangue.



**Figura 2.26:** fit su 5 set di dati di tessuto tumorale benigno prelevati presso l'università di Calgary secondo Cole-Cole di  $\epsilon$  (a) e  $\sigma$  (b). Il colore dal verde al rosso rispecchia il crescente contenuto di tessuto adiposo. La curva nera continua rappresenta la soluzione salina, la curva tratteggiata in basso rappresenta i lipidi, la curva tratteggiata e puntata rappresenta il sangue.

In tutti e quattro i grafici i colori vanno dal rosso al verde in ordine dal più alto contenuto adiposo al più basso. In aggiunta le curve nere rappresentano, in ordine dalle inferiori alle più alte, le proprietà dielettriche dei lipidi, del sangue e di una soluzione salina. Si sottolinea che anche in questo caso gli effetti di temperatura, età dei pazienti e tempo tra rimozione e misura sono tutti trascurabili. È possibile effettuare un confronto tra i parametri dielettrici dei 3 gruppi dei tessuti normali ricavati tramite riduzione (99 campioni per il gruppo 1, 84 per il gruppo 2 e 171 per il gruppo 3) e tramite chirurgia di rimozione del tumore (rispettivamente 39, 16 e 30) analizzando le tabelle 2.4 e 2.5. Si hanno differenze per tutti e tre i gruppi, ma le maggiori sono per il gruppo 2. Ciò è spiegabile con il basso numero di campioni ottenuti tramite rimozione chirurgica che quindi portano a una media ovviamente meno accurata. Inoltre i campioni di tessuto normale prelevati durante rimozione di tumore sono stati presi lontano dai tumori stessi e contengono così molto tessuto adiposo, perciò le proprietà dielettriche risultano inferiori.

Percentile	Group 1			Group 2			Group 3		
	25th	50th	75th	25th	50th	75th	25th	50th	75th
$\epsilon_{\infty}$	9.941	7.821	6.151	8.718	5.573	5.157	2.908	3.140	4.031
$\Delta\epsilon$	26.60	41.48	48.26	17.51	34.57	45.81	1.200	1.708	3.654
$\tau$ (ps)	10.90	10.66	10.26	13.17	9.149	8.731	16.88	14.65	14.12
$\alpha$	0.003	0.047	0.049	0.077	0.095	0.091	0.069	0.061	0.055
$\sigma_s$ (S m <sup>-1</sup> )	0.462	0.713	0.809	0.293	0.524	0.766	0.020	0.036	0.083

**Tabella 2.4:** Parametri Cole-Cole delle proprietà dielettriche per i tre gruppi in base al diverso contenuto adiposo dei campioni ottenuti da riduzione.

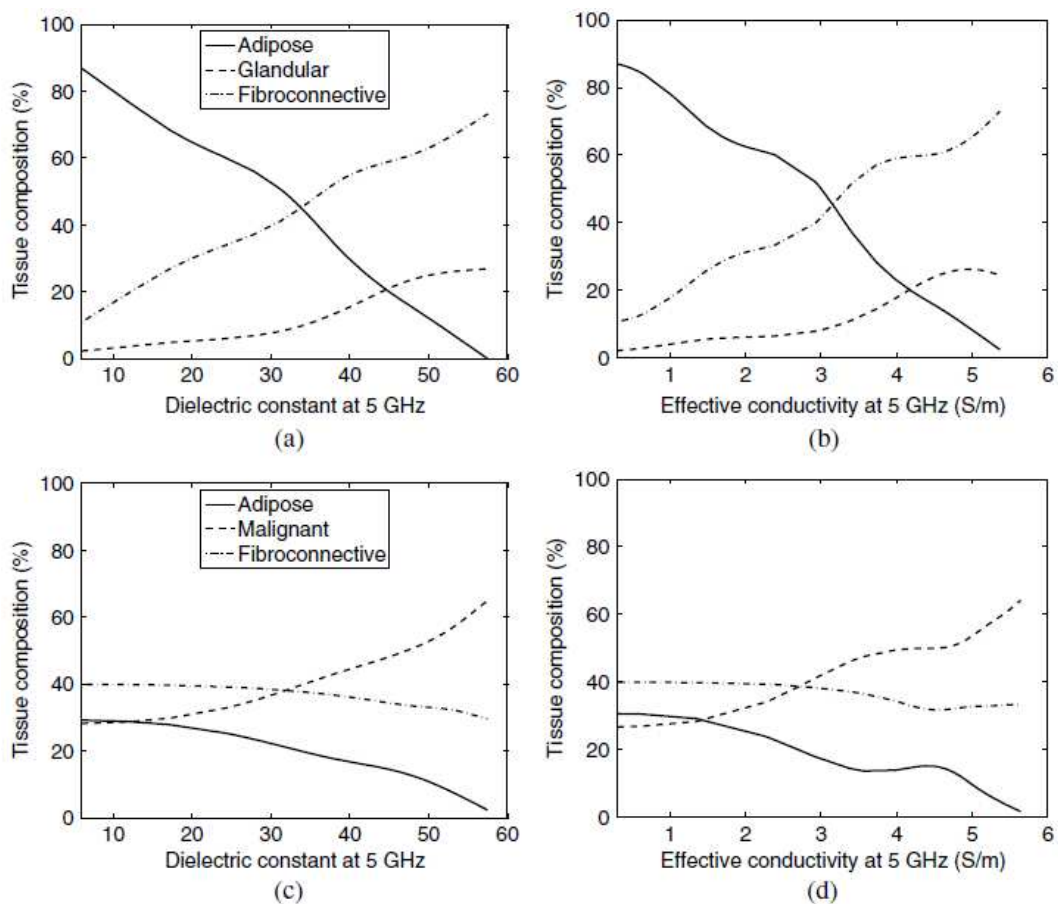
Percentile	Group 1			Group 2			Group 3		
	25th	50th	75th	25th	50th	75th	25th	50th	75th
$\epsilon_{\infty}$	5.013	7.237	7.816	3.891	6.080	6.381	3.122	3.581	3.882
$\Delta\epsilon$	40.60	46.00	50.21	4.113	19.26	32.30	2.133	3.337	5.020
$\tau$ (ps)	10.16	10.30	10.47	13.83	11.47	10.41	14.27	15.21	12.92
$\alpha$	0.091	0.049	0.055	0.038	0.057	0.081	0.099	0.052	0.059
$\sigma_s$ (S m <sup>-1</sup> )	0.607	0.808	0.889	0.082	0.297	0.561	0.034	0.053	0.103

**Tabella 2.5:** Parametri Cole-Cole delle proprietà dielettriche per i tre gruppi in base al diverso contenuto adiposo dei campioni ottenuti da rimozione chirurgica di tumore.

Esegui tre distinte analisi considerando in tutte solamente gli esemplari con il 30% o più di tessuto maligno (per assicurarsi un'analisi accurata):

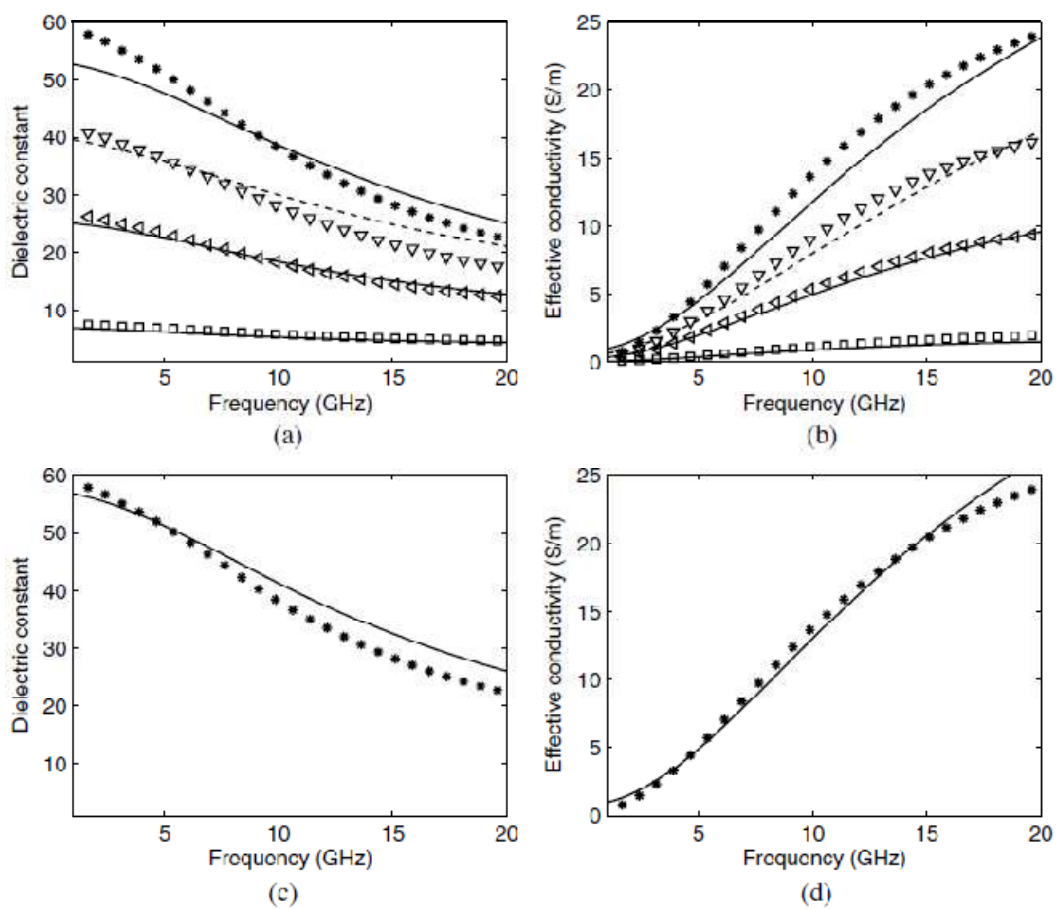
1. includendo tutti i campioni con percentuale adiposa  $\leq 10\%$ ;
2. come la prima ma includendo un termine nel modello per regolare la percentuale di tessuto fibroconnettivo;
3. nessun tipo di restrizione.

Con la prima tecnica ci si focalizza ovviamente sui campioni ad alto contenuto di acqua e non si ha l'asimmetria che si otterrebbe inserendo nell'analisi i tessuti normali con molto grasso. Si hanno quindi valori dei parametri dielettrici più simili tra tessuto maligno e normale, poiché quest'ultimo è composto principalmente da tessuto ghiandolare e fibroconnettivo. In particolare a 5 GHz per il tessuto maligno si hanno  $\epsilon = 49,78$  e  $\sigma = 4,83$  S/m, per il tessuto normale invece  $\epsilon = 46,13$  e  $\sigma = 4,39$  S/m. Con la seconda tecnica di analisi ho un confronto diretto tra proprietà dielettriche del tessuto tumorale e ghiandolare normale e le differenze si riducono al minimo. Nella terza analisi si hanno 85 campioni normali e 49 malati. A 5 GHz risultano  $\epsilon = 48,98$  e  $\sigma = 4,75$  S/m per il tumorale e  $\epsilon = 33,84$  e  $\sigma = 3,19$  S/m per il normale. È evidente che i valori per il tessuto normale sono influenzati dai campioni con molto grasso, che portano ad avere una differenza molto maggiore tra i valori dielettrici normali e tumorali.



**Figura 2.27:** composizione del tessuto in percentuale in funzione della costante dielettrica e della conduttività per tessuto normale (a, b) e tumorale (c, d) alla frequenza di 5 GHz.

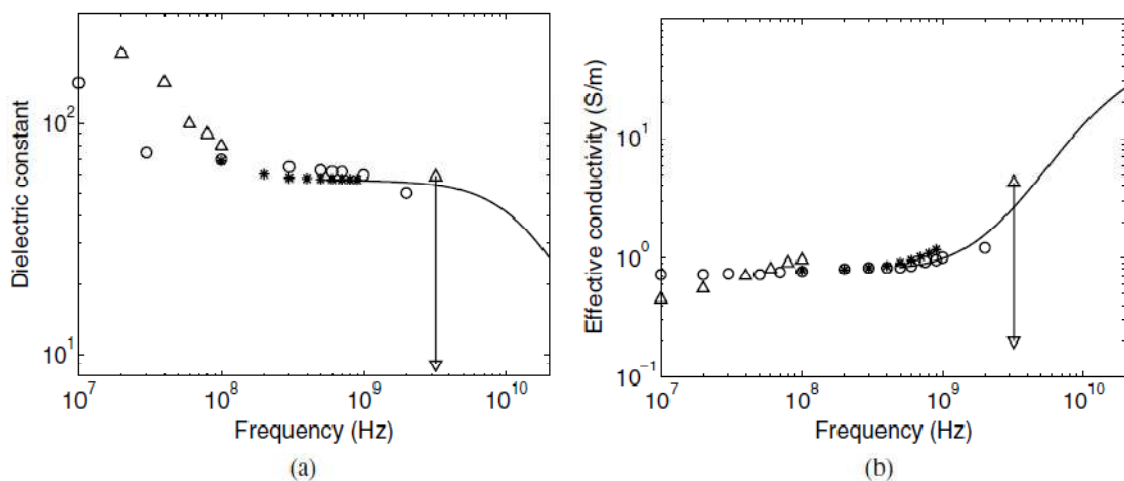
In figura 2.27 è mostrato un modo alternativo per presentare i dati, ovvero con la percentuale di tessuto adiposo ghiandolare e fibroconnettivo in funzione della costante dielettrica e della conduttività per i tessuti normali (a, b) e maligni (c, d). Si evidenzia sempre un calo nella percentuale di contenuto adiposo e un aumento della percentuale di contenuto ghiandolare e fibroconnettivo al crescere di permittività e conduttività. Nelle figure 2.28 si hanno le curve medie Cole-Cole per permittività e conduttività di tessuto normale dei 3 gruppi (secondo contenuto adiposo) per riduzione e chirurgia (a, b) e di minimo 30% di tessuto maligno (c, d). Con i simboli vengono indicati i materiali dei fantocci (da 10% a 80% di contenuto di olio) che si vogliono far corrispondere ai campioni così da poter approfondire lo studio della MWI.



**Figura 2.28:** confronto tra le curve medie di  $\epsilon$  e  $\sigma$  per i 3 gruppi di campioni normali definiti in base al contenuto adiposo ottenuti tramite riduzione e rimozione chirurgica di tumore (a, b). Linee continue indicano, dall'alto al basso, i gruppi 1, 2 e 3 dei campioni ottenuti da rimozione chirurgica. Linea tratteggiata indica il gruppo 2 dei campioni ottenuti da riduzione. Simboli indicano le proprietà dielettriche misurate di materiali per fantocci: 10% olio (\*), 30% olio ( $\Delta$ ), 50% olio (<), 80% olio ( $\square$ ). In (c) e (d) confronto tra curve medie  $\epsilon$  e  $\sigma$  di campioni di tessuto maligno e materiale 10% olio.



In figura 2.29 si evidenzia il confronto dei risultati ottenuti sui tessuti malati rispetto ai risultati precedenti di Chaudhary, Surowiec, Joines e Campbell-Land. I dati concordano estremamente bene. Si nota comunque che gli studi precedenti furono eseguiti a frequenze basse e limitate nel range e utilizzando quasi sempre la terza tecnica vista in precedenza. I risultati di Campbell e Land invece facevano emergere un contrasto più ridotto tra le proprietà dielettriche di tessuto normale e malato in quanto distinsero tra tessuto normale ad alto contenuto di acqua e di grasso. Questo risultato appare consistente con lo studio effettuato da Lazebnik con le prime due tecniche.



**Figura 2.29:** confronto delle proprietà dielettriche medie dei tessuti tumorali (con contenuto minimo di tessuto maligno pari al 30%) con gli studi precedenti di Chaudhary (o), Surowiec ( $\Delta$ ), Joines (\*) e Campbell-Land (range indicato dalle frecce verticali a 3,2 GHz).

La rappresentazione Cole-Cole delle proprietà dielettriche riportata nelle tabelle di entrambi gli articoli di Lazebnik servirà come riferimento per la progettazione di fantocci numerici con modelli di dispersione adatti per simulazioni computazionali elettromagnetiche di imaging a microonde per sistemi di individuazione, localizzazione e trattamento dei tumori alla mammella. Questa è la vera importanza dell'eredità lasciata dallo studio di Lazebnik. Gli studi successivi riguardo l'imaging a microonde si sono concentrati, e tutt'ora se ne occupano, sulla distinzione tra tumore maligno e benigno, unico neo di questa ricerca, e sul perfezionamento dei dati ottenuti grazie allo sviluppo di nuove tecnologie e algoritmi di ricostruzione. Il fine ultimo di tutte queste ricerche sarà quello di portare la MWI a livello clinico come metodo di imaging tempestivo, sicuro, non invasivo, meno costoso, rapido e comunemente utilizzato e diffuso in tutto il mondo.

## 2.2 Tecniche di modelling: Finite-Difference Time-Domain

Come detto in precedenza le tecniche di imaging a microonde richiedono lo sviluppo di accurati fantocci numerici per modellizzare la propagazione e la diffusione del segnale all'interno della mammella. Il metodo Finite-Difference Time-Domain (FDTD) è la tecnica di modellizzazione numerica più comunemente utilizzata per la propagazione delle onde elettromagnetiche all'interno di tessuto biologico. Poiché si tratta di un metodo Time-Domain, le soluzioni possono coprire un largo range di frequenze con una singola simulazione. Le equazioni di Maxwell dipendenti dal tempo, nella forma differenziale parziale, sono discretizzate tramite approssimazioni e risolte nelle componenti del vettore campo elettrico a un dato istante e del campo magnetico all'istante successivo e il processo si ripete. È dunque cruciale che il metodo impiegato rappresenti accuratamente le proprietà dielettriche dei tessuti costituenti e la loro distribuzione, in quanto altamente correlata ai parametri dielettrici stessi, all'interno della mammella. Un modello FDTD deve incorporare perciò la naturale eterogeneità della struttura del seno, le sue proprietà geometriche e le proprietà dispersive dei tessuti costituenti. È necessario che venga accuratamente riflesso all'interno del modello il contrasto dielettrico tra tessuto adiposo, ghiandolare, fibroconnettivo e tumorale. A tal proposito ci si è serviti della abbondante recente letteratura sulle proprietà dielettriche della mammella che nella sezione precedente è stata descritta nel dettaglio soffermandosi maggiormente sulle ricerche che hanno fornito i dati in modo più completo. Dunque, conoscendo le proprietà dielettriche dei tessuti che compongono la mammella, è possibile realizzare dei fantocci 2 o anche 3-dimensionali grazie alla modellizzazione numerica FDTD che tengano conto di tutte le reali proprietà geometriche e fisiche del seno. Una grossa difficoltà per le tecnologie di screening è però quella di distinguere tumori maligni da tumori benigni poiché, come emerge dallo studio di Lazebnik, hanno proprietà dielettriche molto simili. Devono perciò essere analizzate altre caratteristiche come dimensione, forma, margini, struttura di superficie, profondità, localizzazione e densità e i modelli FDTD devono tenerne conto. I tumori maligni presentano infatti solitamente:

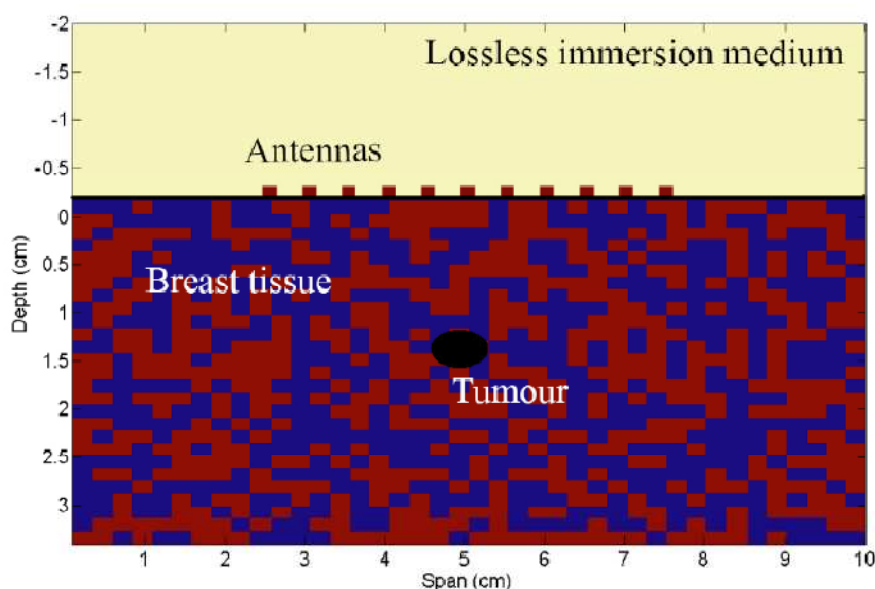
- forma irregolare e asimmetrica;
- contorni non nitidi;
- superficie ruvida;
- variazioni in permittività non uniformi;
- deformazioni nell'architettura del seno;
- crescita irregolare della densità del tessuto a causa di masse e calcificazioni.

Mentre i tumori benigni tendono ad avere:

- contorni sferici, ovali o comunque ben circoscritti;
- compattezza;
- superficie liscia.

Il modello FDTD dipende anche dalla tecnica di imaging che si intende utilizzare. La configurazione di imaging è infatti definita dall'orientazione del paziente e dalla posizione del set di antenne. Nella configurazione planare il paziente si trova in posizione supina e il set planare di antenne è collocato da una parte all'altra del seno che è naturalmente appiattito. Nella configurazione cilindrica invece, il paziente giace in posizione prona con il seno naturalmente esteso attraverso una apertura e un set cilindrico di antenne circonda la mammella. Si andrà ora ad analizzare più nel dettaglio alcuni di questi modelli FDTD.

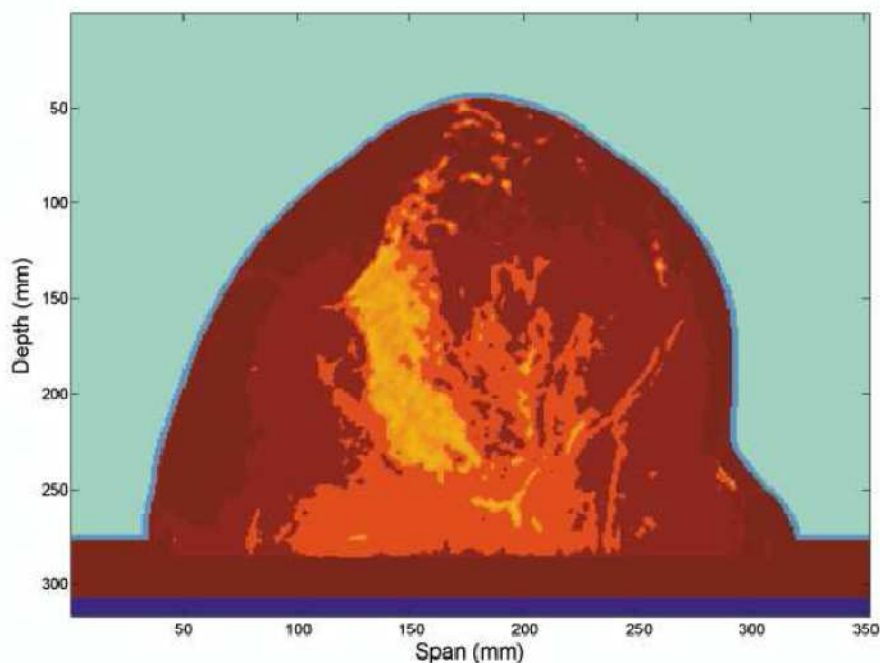
Un esempio di modello FDTD 2-dimensionale a configurazione planare è quello offerto da Hagness [18]. Il modello consiste in un seno appiattito con spessore di 5 cm, che è la profondità tipica di un seno normale non in allattamento, in cui sono incorporati tessuto normale, maligno, ghiandolare e vene. Va sottolineato però che la maggioranza dei tumori è localizzato nel quadrante alto del seno vicino la spalla e in quella regione la profondità media è inferiore ai 2,5 cm. Perciò il modello è studiato fino a una profondità di 5 cm ma con un valore tipico di 3-4 cm. I dati relativi alle proprietà dielettriche del tessuto normale utilizzati nel modello furono estrapolati dai lavori di Chaudhary e Joines utilizzando il modello di Debye alla frequenza di 6 GHz: permittività relativa  $\epsilon = 9$  e conduttività effettiva  $\sigma = 0,4$  S/m per i tessuti normali e  $\epsilon = 50$  e  $\sigma = 7$  S/m per i tessuti tumorali maligni. Per ottenere l'eterogeneità del tessuto normale Hagness assegnò un range attorno al nominale valore di  $\epsilon$  e  $\sigma$  pari a  $\pm 10\%$ . Per le vene assunse gli stessi valori del muscolo:  $\epsilon = 50$  e  $\sigma = 7$  S/m, mentre per il tessuto ghiandolare non ha dati a sufficienza da Chaudhary e Joines e impose proprietà dielettriche del 15% maggiori rispetto al tessuto adiposo. In figura 2.30 è rappresentato il modello sviluppato da Hagness.



**Figura 2.30:** modello FDTD a 2 dimensioni planare sviluppato da Hagness. Un set planare di antenne è collocato sul seno naturalmente appiattito e le proprietà dielettriche del tessuto normale variano di  $\pm 10\%$  nella scacchiera del modello.

Dalle simulazioni emerse che tumori grandi anche 2 mm di diametro potevano essere individuati in presenza di un rumore di fondo dovuto all'eterogeneità della mammella.

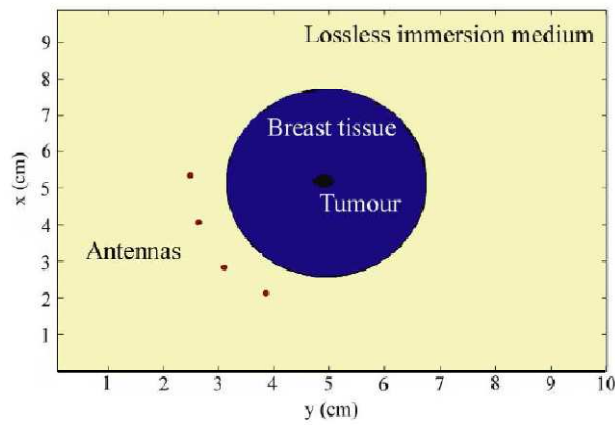
Grazie ad Hagness [19] si ebbero anche i primi risultati soddisfacenti per modelli 3-dimensionali utilizzando sempre i dati ottenuti dagli studi di Chaudhary e Joines. Grazie a questo tipo di modellizzazione si voleva raggiungere la possibilità di individuare piccolissimi tumori non calcificati, compresi quelli in regioni radiograficamente dense, vicino alla parete toracica o ascellari. Più recentemente un nuovo studio di Hagness portò ad ottenere un fantoccio 3D composto da una griglia di voxel, ognuno dei quali definito in termini del suo contenuto adiposo e fibro-ghiandolare. In questo modo veniva preservata la natura del tessuto fibro-ghiandolare e l'eterogeneità strutturale del tessuto normale della mammella. Per ogni voxel le proprietà dielettriche furono assunte secondo i risultati raccolti da Lazebnik. In figura 2.31 è presentata una sezione del modello 3-dimensionale che illustra la distribuzione dei vari tessuti all'interno del seno.



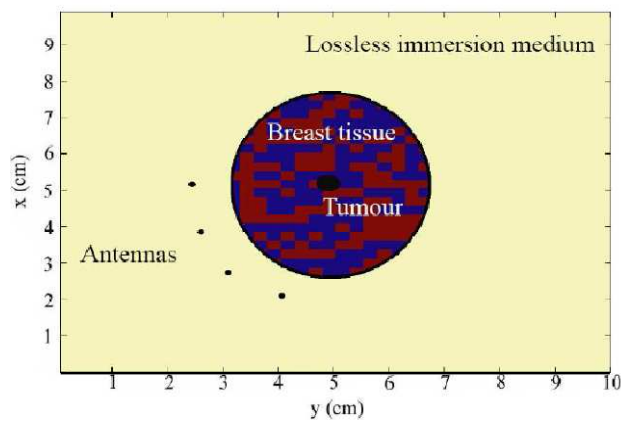
**Figura 2.31:** sezione di un modello FDTD 3-dimensionale ottenuto da Hagness che evidenzia la distribuzione dei tessuti nella mammella.

Un esempio invece di modello FDTD basato su configurazione cilindrica è quello di Fear [20]. Il tessuto naturalmente esteso attraverso un buco nel piano di esame è circondato da un set cilindrico di antenne e modellizzato con un diametro di 6,8 cm e uno strato di pelle di 2 mm. Assunte i valori dielettrici imposti da Hagness con l'unica differenza nella conduttività effettiva del tessuto maligno:  $\sigma = 4 \text{ S/m}$ . Fear sviluppò un modello di tessuto omogeneo e uno eterogeneo come visibile in figura 2.32. Anche in questo modello l'eterogeneità del tessuto della mammella era assicurata dalla variazione casuale di  $\pm 10\%$  dei valori nominali

di permittività relativa e conduttività effettiva estrapolati dagli studi di Chaudhary e Joines. A differenza del modello di Hagness in questo caso le antenne sono collocate a una distanza di 1 o 2 cm dalla superficie della pelle.



(a)



(b)

**Figura 2.32:** modello FDTD cilindrico sviluppato da Fear omogeneo (a) ed eterogeneo (b).

È importante sottolineare l'esistenza anche di tecniche ibride come la modellizzazione proposta da Li [21] in cui prima si esegue una MRI del seno ad alta risoluzione con il paziente in posizione prona e in seguito una seconda MRI in posizione supina a una più bassa risoluzione.

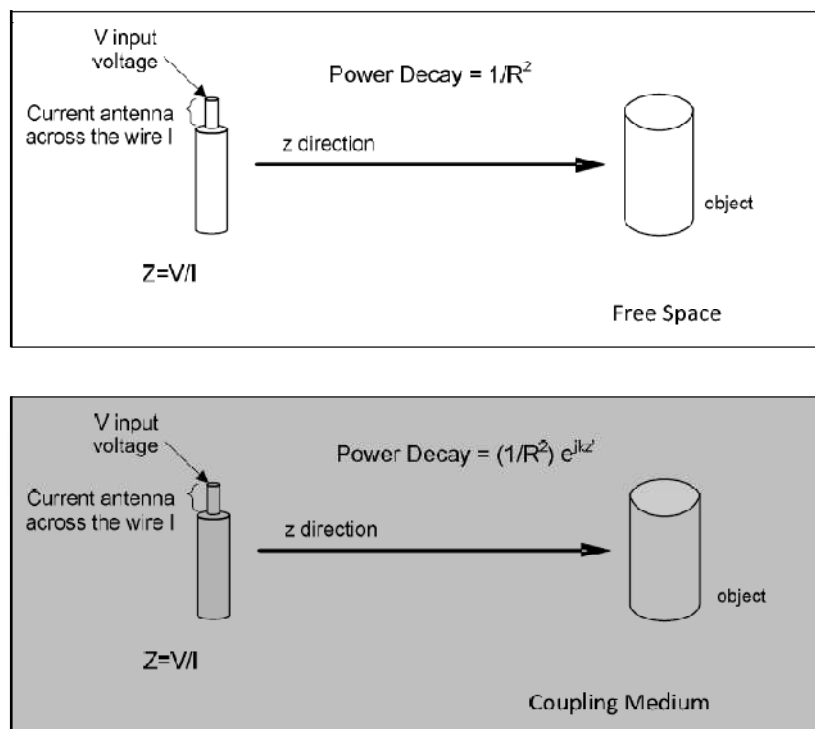
In conclusione le simulazioni FDTD hanno dimostrato che tecniche computazionali efficienti possono essere applicate al segnale diffuso per risolvere, o anche evitare grazie a un metodo lineare, il problema di scattering inverso per sistemi a microonde. Tali modelli aiutano dunque a perfezionare gli algoritmi di ricostruzione.

## Capitolo 3

### Mezzi di accoppiamento

#### 3.1 Mezzi di accoppiamento nella MWI

Per lo sviluppo dell'imaging a microonde è necessario che i modelli utilizzati per acquisire dati siano molto accurati. La valutazione dei prototipi di imaging richiede l'analisi di oggetti di prova e fantocci per fornire test sulla risoluzione e sul rilevamento della forma. Questi oggetti devono rispondere alle caratteristiche e proprietà dell'area anatomica che rappresentano. Per avere la reale risposta del materiale (e del tessuto biologico) è necessario considerare che il segnale da antenna a oggetto e quello riflesso/scatterato da oggetto a ricevitore si propagano venendo alterati a seconda del mezzo che attraversano. Inoltre una delle maggiori esigenze dell'imaging a microonde è quella di minimizzare la riflessione del segnale a livello dell'interfaccia aria-pelle. Lo strato di pelle infatti, anche se sottile, è un tessuto biologico ad alto contenuto di acqua. L'abilità di effettuare imaging delle strutture interne può essere considerevolmente migliorata riducendo questa riflessione attraverso l'immersione di tutto l'assetto in una soluzione che prende il nome di mezzo di accoppiamento. Quest'ultimo deve essere adeguatamente abbinato al tessuto da esaminare. Viene così migliorata la risoluzione al costo di una riduzione della potenza attraverso il mezzo. L'impedenza  $Z$  dell'input dell'antenna è condizionata infatti dal mezzo di accoppiamento. Come mostrato in figura 3.1, nel vuoto il potere di decadimento è proporzionale a  $\frac{1}{R^2}$ , con  $R$ =distanza tra origine e punto di osservazione, mentre nel mezzo è proporzionale a  $\left(\frac{1}{R^2}\right)e^{jk_z z}$ , in cui il termine esponenziale corrisponde alla perdita di propagazione lungo la direzione  $z$  a causa del mezzo.



**Figura 3.1:** differenza del potere di decadimento del segnale nel vuoto e nel mezzo di accoppiamento.

Tale perdita nella propagazione può però essere notevolmente ridotta attraverso lo sviluppo di specifici mezzi di accoppiamento con perdite minori dei mezzi convenzionali (principalmente aria e acqua) e adatti alle proprietà dielettriche delle superfici dei diversi oggetti biologici. Un contrasto tra le proprietà dielettriche di oggetto e mezzo di accoppiamento infatti, decresce la precisione della misura e accresce l'attenuazione del segnale. L'ideale per applicazioni mediche sarebbe avere mezzi senza perdite, ovvero in cui la parte immaginaria dell'equazione  $\epsilon_r = \epsilon'_r - j\epsilon''_r$  sia nulla. Ciò è praticamente impossibile, ma avere le informazioni sulle caratteristiche ideali su un vasto range di frequenze permette di scegliere il mezzo più adatto possibile.

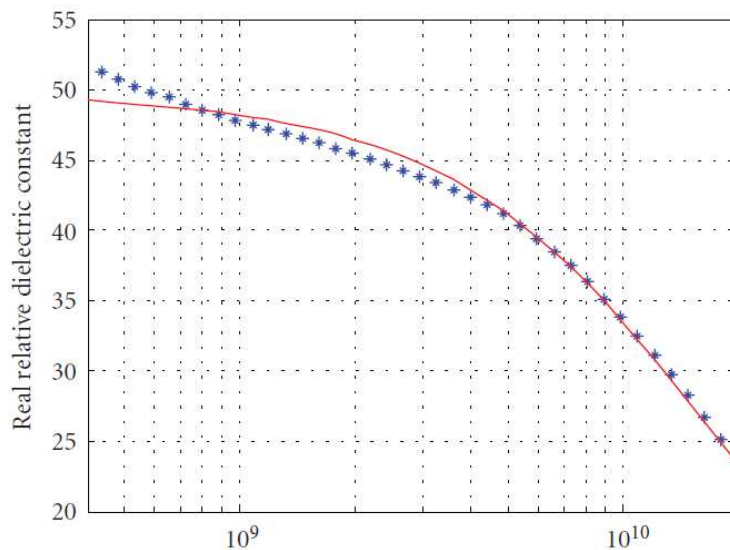
## 3.2 Principali ricerche e risultati

La ricerca del mezzo di accoppiamento ideale ha interessato un discreto numero di recenti studi. In questa sezione verranno mostrati i principali risultati riguardo la ricerca del miglior mezzo di accoppiamento possibile.

**Henriksson** [22] eseguì i suoi studi su un modello 2-dimensionale con presenza di tumore e con proprietà dielettriche del fantoccio conosciute. In particolare utilizzò i dati di Lazebnik sia per il tessuto normale sia per quello canceroso. Inoltre aggiunse un nuovo gruppo alla suddivisione operata da Lazebnik a seconda del contenuto di tessuto adiposo, ovvero un gruppo che avesse costanti dielettriche pari a una media degli altri tre gruppi ( $\epsilon'=35$ ;  $\epsilon''=5$ )

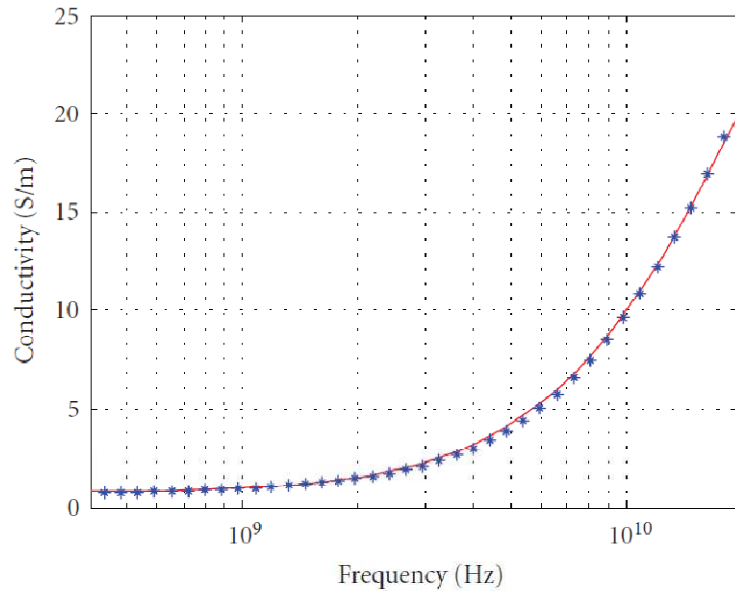
poiché il seno può essere un insieme di tutti e tre. Dal confronto di questi dati emerse un range adatto per le proprietà dielettriche del mezzo di accoppiamento:  $\epsilon' \approx 30$ ;  $\epsilon'' \geq 7$ . Risultò inoltre dai suoi studi che usando l'acqua come mezzo invece dell'aria, sebbene non abbia una costante dielettrica molto simile a quella desiderata (circa il doppio), si migliora di un fattore 10 la risoluzione spaziale, si ottiene un valore di impedenza più in linea con quello dei tessuti biologici, si riduce la riflessione e si migliora la penetrazione delle onde nel tessuto.

**Rappaport** [23] operò uno studio con l'obiettivo di determinare i migliori parametri dielettrici per una soluzione che facesse da mezzo di accoppiamento con il tessuto del seno coperto da uno strato di pelle per impulsi a microonde tra 400 MHz e 10 GHz. Per permittività e conduttività dei tessuti del seno utilizzò le misurazioni degli studi condotti da Gabriel e soprattutto Lazebnik, mentre i valori per la pelle bagnata sono fittati in figura 3.2 e 3.3 con il metodo Cole-Cole (rispettivamente permittività e conduttività). In figura 3.4 si possono invece osservare i parametri di riflessione per un ipotetico mezzo ideale attraverso il quale non si avrebbe alcuna perdita di potenza dell'impulso (e quindi  $\sigma=0$ ). Sotto 1 GHz e sopra 5 GHz il coefficiente di riflessione è minore di 0,2 rispettivamente per  $\epsilon=10$  e  $\epsilon=100$ . Nel range utilizzato diagnosticamente (tra 2 e 4,5 GHz) il coefficiente non può però essere ridotto sotto il valore di 0,3 per qualsiasi costante dielettrica e questo vale dunque per ogni scelta di mezzo di accoppiamento.

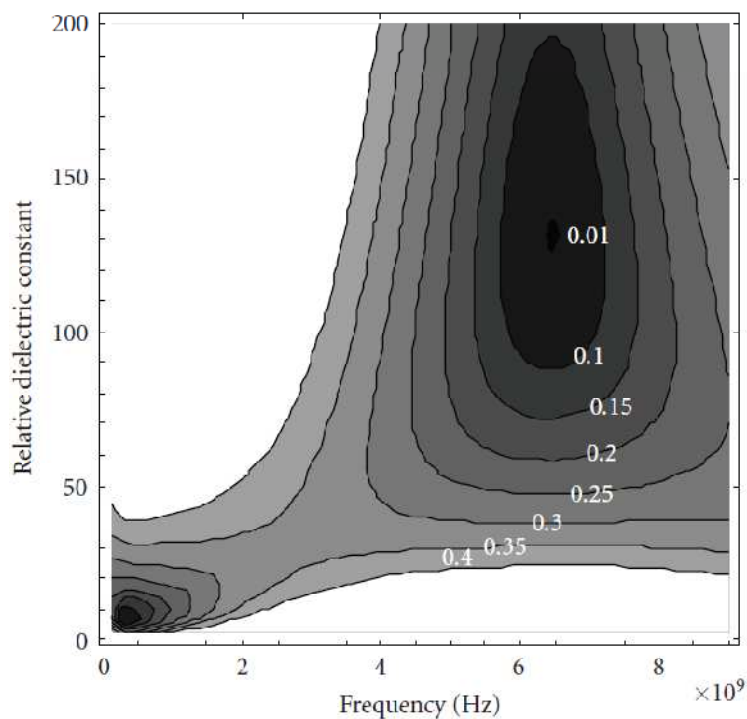


**Figura 3.2:** misurazioni (punti) e fit Cole-Cole (curva continua) della permittività per la pelle bagnata nel range delle microonde.





**Figura 3.3:** misurazioni (punti) e fit Cole-Cole (curva continua) della coduttività per la pelle bagnata nel range delle microonde.

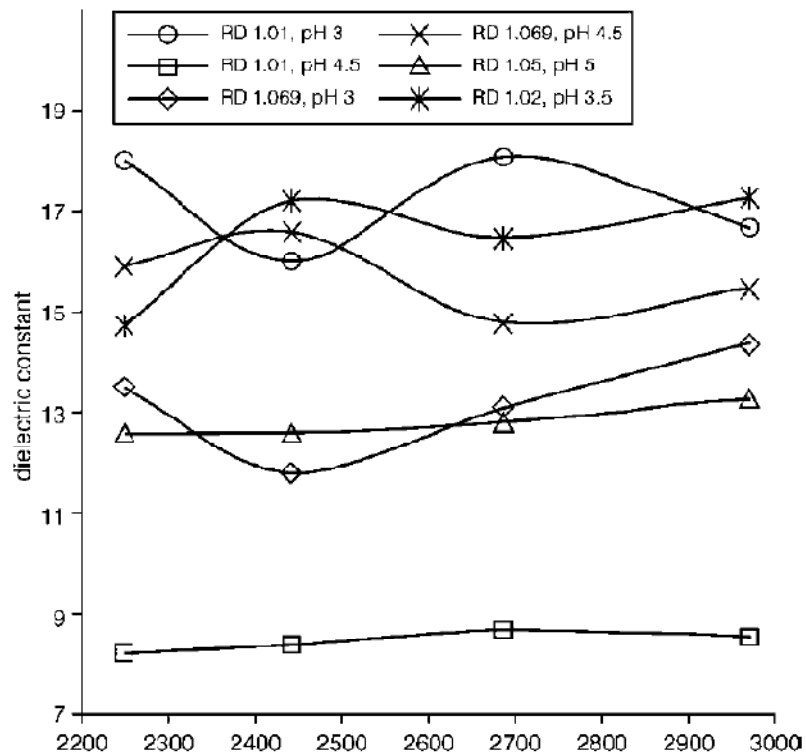


**Figura 3.4:** valori della costante di riflessione sulla pelle per un mezzo ideale senza perdite ( $\sigma=0$ ).

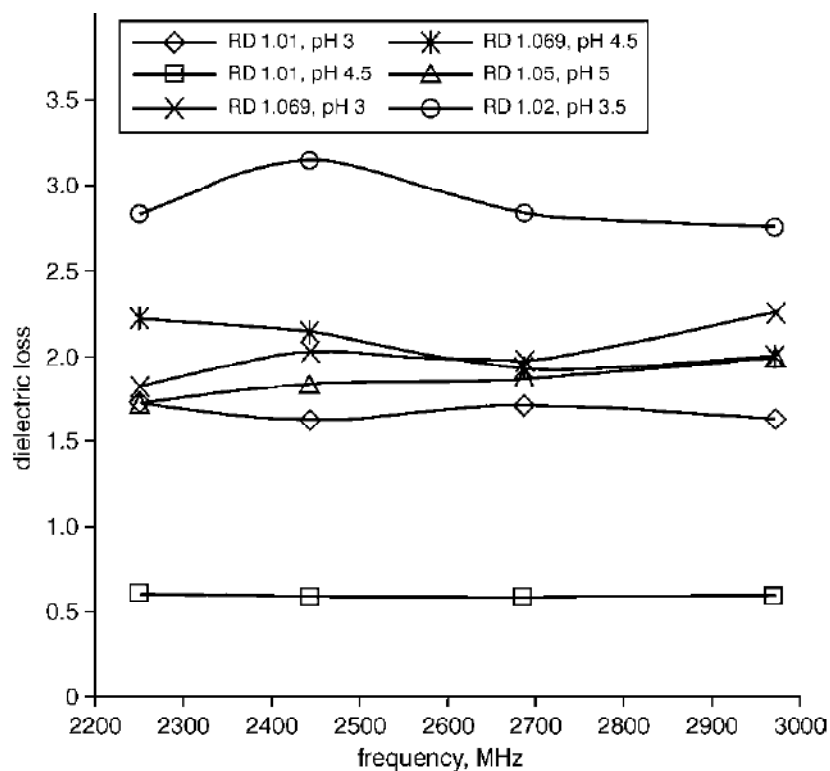
Per mezzi reali ( $\sigma \neq 0$ ) però, si ha un'aggiunta al massimo del 30% in più sul coefficiente di riflessione. In conclusione l'accoppiamento perfetto (coefficiente di riflessione pari a 0,3) è oltre i 6,5 GHz, ma a quei valori di frequenza corrispondono permittività e conduttività impossibili per le soluzioni tipiche di accoppiamento. Sotto i 6,5 GHz il coefficiente di

riflessione più basso possibile è invece 0,34 alla frequenza di 2,67 GHz (che corrisponde a  $\epsilon$  in un range tra 25 e 60 circa). Per i mezzi reali va comunque aggiunto un 30% massimo a tale coefficiente.

Un materiale che risulta essere un buon mezzo di accoppiamento è il sodio meta-silicato (SMS): un gel che presenta più fasi. Infatti può presentare comportamenti di tipo solidi, ma anche di tipo liquido rispetto ad altre componenti. Uno studio su di esso venne eseguito da **Hamsakutty** [25-26] variando la concentrazione di soluzione SMS e acido ossilico. Per creare questi gel la polvere di SMS viene mischiata ad acqua distillata e per ognuno viene calcolato il coefficiente RD, ovvero la densità relativa. Si ha un gel quando questo coefficiente è all'interno del range valori 1,01-1,07. Infine aggiungendo acido ossilico in differenti quantità si ottengono pH differenti per la soluzione da analizzare. Per misurarne i parametri dielettrici si utilizza un network analyzer e una cavità risonante per ottenere per ogni gel la frequenza di risonanza e ricavare a cascata permittività relativa e conduttività. In figura 3.5 e 3.6 sono mostrati rispettivamente la variazione della costante dielettrica e del fattore di perdita dielettrico in funzione della frequenza per campioni di gel a differenti valori di RD e pH. In particolare il fattore di perdita passa da 10 per l'acqua a circa 2 per il gel SMS.



**Figura 3.5:** variazione della costante dielettrica in funzione della frequenza per gel con differenti valori di RD e pH.



**Figura 3.6:** variazione del fattore di perdita dielettrico in funzione della frequenza per gel con differenti valori di RD e pH.

Biological tissues	Frequency (GHz)	$\epsilon'_r$	SMS gel	
			RD	pH
Bladder, human	2.07	16.5	1.069	4.5
	2.412	16.3		
	3.1	16.1		
Bone, cancellous, human	2.07	17.6	1.02	3.5
	2.53	17.38		
	3.10	17.14		
Bone, cortical, ovine	2.18	11.78	1.05	5
	2.67	11.54		
	3.26	11.299		
Lung inflated, ovine	2.07	20.09	1.01	3
	2.95	19.59		
Bone, cortical, human	2	8.4	1.01	4.5
	3	8.35		
Skull, ovine	1.08	12.44	1.05	5
	3.99	10.96		
Marrow (infiltrated), ovine	3.99	7.9	1.01	4.5

**Tabella 3.1:** confronto tra la costante dielettrica di diversi tessuti biologici e gel SMS a differenti valori di RD e pH.

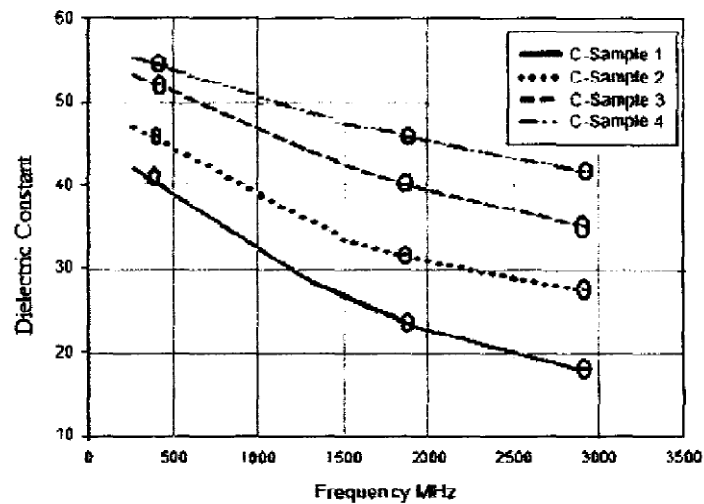
Dalla tabella 3.1 è invece possibile osservare che per opportune frequenze, sempre al variare di RD e pH della soluzione di acqua, SMS e acido ossilico, si hanno costanti dielettriche uguali per tessuti biologici e gel SMS. Dallo studio di Hanskutty emerge dunque che la costante dielettrica e il fattore di perdita hanno proprietà selettive al variare di RD e pH. Dal confronto con i tessuti biologici, il gel SMS risulta essere utilizzabile come mezzo di accoppiamento e anche come materiale per preparare fantocci per applicazioni mediche a microonde. È importante sottolineare che questo materiale presenta altri importanti vantaggi: è facile da preparare, è economico e non è tossico.

L'ultimo studio preso in esame è quello effettuato in modo approfondito da **Bindu** [27]. Si accorse che sebbene alcuni studi a lui precedenti dessero buoni risultati, quasi nessuno rappresentava i reali parametri dielettrici della mammella. Questo studio fu infatti un tentativo di trovare un unico materiale da usare sia come fantoccio sia come mezzo di accoppiamento. Si concentrò principalmente su due materiali: la glicerina e lo sciroppo di mais. In particolare trattò quattro campioni di glicerina, rispettivamente commerciale e diluita con 30%, 55% e 80% di acqua, e quattro di sciroppo di mais, rispettivamente farina di mais mischiata ad acqua in rapporto 1:1 e diluita con 30%, 55% e 80% di acqua. Anche in questo studio i parametri dielettrici vennero ricavati utilizzando la tecnica della cavità a risonanza per tutti i campioni. I valori trovati sono mostrati nel dettaglio in tabella 3.2 in un confronto con i parametri dielettrici dei tessuti del seno ricavati da Chaudhary e Campbell-Land.

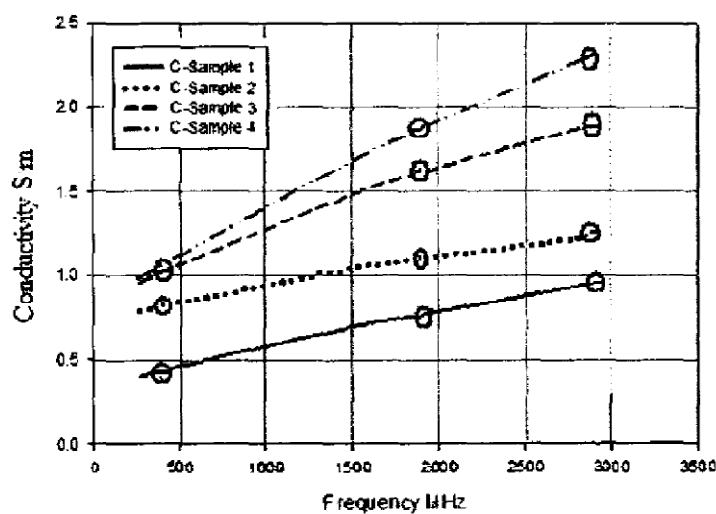
Sample	Dielectric Constant	Conductivity S/m
G-Sample 1	6.25	2.35
G-Sample 2	13.41	2.85
G-Sample 3	24.85	4.1
G-Sample 4	34.63	4.81
C-Sample 1	18.7	0.98
C-Sample 2	29.8	1.1
C-Sample 3	38.1	1.91
C-Sample 4	42.2	2.38
Normal Breast Tissue	~20	~2.3
Malignant Breast Tissue	~32	~2.7
Benign Breast Tissue	~35	~3.1

**Tabella 3.2:** confronto tra la costante dielettrica dei tessuti del seno normale, tumorale maligno e tumorale benigno e campioni di glicerina e sciroppo di mais diluiti con acqua in diverse percentuali.

Risulta evidente come per i campioni di glicerina solo quelli maggiormente diluiti presentino valori della costante dielettrica paragonabili a quelli dei tessuti del seno. Questi campioni evidenziano però una conduttività elevata e quindi una considerevole perdita di propagazione. Possono dunque essere usati come fantoccio, ma non come mezzo di accoppiamento. Per i campioni di sciroppo di mais invece, si ha un buon accoppiamento nella costante dielettrica mantenendo una conduttività più bassa. Questa analisi suggerisce dunque che possa essere utilizzato sia per realizzare fantocci sia come mezzo di accoppiamento in MWI. In particolare il campione C-1 presenta le migliori caratteristiche in assoluto per l'accoppiamento dielettrico. Si sottolinea inoltre che lo sciroppo di mais è più economico della glicerina. Esegui dunque un'analisi più approfondita delle proprietà dei campioni dello sciroppo di mais con una cavità coassiale a risonanza che permettesse lo studio nel range di frequenze da 0,422 GHz a 3 GHz. In figura 3.7 (a, b) sono mostrate le variazioni rispettivamente di permittività e conduttività dei campioni C-1, C-2, C-3 e C-4.



(a)



(b)

**Figura 3.7:** variazione di costante dielettrica (a) e conduttività (b) in funzione della frequenza per i campioni di sciroppo di mais.

Risulta evidente che al crescere della frequenza si ha una diminuzione del valore della costante dielettrica e un aumento della conduttività. Tale comportamento rispecchia quello dei tessuti biologici. Il calo del valore della costante dielettrica è dovuto all'orientazione della polarizzazione nel campo a microonde. Nella tabella 3.3 si ha un confronto nel range di frequenza tra 0,4 GHz e 3 GHz tra le proprietà dielettriche dei vari tessuti del seno, i campioni di sciroppo di mais e i mezzi di accoppiamento convenzionali. Emerge che variando le concentrazioni posso realizzare tutti i tipi di tessuto del seno con lo sciroppo di mais, che può inoltre essere utilizzato come mezzo di accoppiamento per la sua relativamente bassa conduttività. Gli altri mezzi convenzionali infatti, hanno range della costante dielettrica a valori maggiori (acqua e soluzione salina) o minori (SMS). Ciò implica una significativa riflessione. Inoltre i campioni di sciroppo di mais mantengono pressoché le stesse prestazioni al variare del tempo.

Sample		Range of dielectric constant (average)	Range of conductivity $S\ m^{-1}$ (average)
Normal breast tissue (water content varies from 40 - 50 % by weight)		46 - 20	0.2 - 2.3
Benign breast tumor (water content varies from 60 - 70 % by weight)		67 - 30	0.32 - 2.7
Malignant breast tumor (water content varies from 62 - 75 % by weight)		65 - 35	0.5 - 3.1
Corn syrup	C-Sample 1	41.2 - 18.7	0.4 - 0.98
	C-Sample 2	47.8 - 29.8	0.72 - 1.1
	C-Sample 3	52.1 - 38.1	1.01 - 1.91
	C-Sample 4	55.7 - 42.2	1.12 - 2.38
Water		82 - 77.5	1.6 - 2.05
Saline (0.5 % NaCl)		71.7 - 67.4	0.63 - 0.74
SMS gel		16.6 - 8.2	0.52 - 0.71

**Tabella 3.3:** confronto tra i parametri dielettrici dei tessuti del seno, dei campioni di sciroppo di mais e dei convenzionali mezzi di accoppiamento.

La tabella 3.4 offre nel dettaglio il confronto tra la perdita in propagazione nei quattro campioni di sciroppo di mais e nei mezzi di accoppiamento convenzionali. Si nota che al

crescere del contenuto di acqua aumenta anche la perdita a causa dell'aumento di conduttività. È inoltre evidente come la perdita in propagazione totale risulti significativamente inferiore nei campioni analizzati. Lo sciroppo di mais presenta dunque tutte le qualità per essere un eccellente mezzo di accoppiamento: proprietà dielettriche in linea con quelle dei tessuti del seno, bassa conduttività, ridotta perdita di energia, basso costo, mantenimento dei valori al passare del tempo. Risulta inoltre appropriato anche come materiale per realizzare fantocci.

## **Capitolo 4**

### **Conclusioni**

Nella presente tesi si sono voluti prendere in esame i principali lavori nel corso degli anni in campo biomedico riguardo lo studio delle proprietà dielettriche dei tessuti del seno e dei mezzi di accoppiamento per imaging a microonde. Nella MWI l'oggetto, immerso in un mezzo di accoppiamento, è soggetto a illuminazione a microonde e l'energia riflessa/trasmessa è analizzata per studiare il profilo dielettrico dell'oggetto. La valutazione dei prototipi di imaging richiede l'analisi di oggetti di prova e fantocci per fornire test sulla risoluzione e il rilevamento della forma. Per questo motivo i sistemi devono essere preparati in modo accurato. Lo studio delle proprietà dielettriche dei tessuti della mammella e dei mezzi di accoppiamento risulta dunque fondamentale.

La possibilità di rivelare la presenza di lesioni con questa tecnica di imaging è dovuta al fatto che i vari tessuti biologici del seno presentano diverse proprietà dielettriche. Quando queste differiscono si ha infatti un diverso assorbimento dell'energia degli impulsi a microonde tra tessuto normale e tumorale e dunque la quantità di energia riflessa e trasmessa non è la stessa per tutti i tessuti. Dalle ricerche prese in esame questa differenza è sempre presente in modo più o meno marcato a seconda delle frequenze utilizzate e dipende dal contenuto di grasso, e quindi di acqua, del tessuto analizzato: il tessuto tumorale presenta una minore percentuale di grasso, e dunque una maggiore quantità di acqua, e possiede perciò valori dielettrici maggiori rispetto a quelli del tessuto normale nel quale vi è una maggiore percentuale di tessuto adiposo. Gli studi inizialmente venivano effettuati a frequenze basse (nell'ordine dei MHz) e spesso in un range limitato, ad eccezione di Chaudhary che arrivò fino a 3 GHz e di Campbell-Land che studiarono a 3,2 GHz, ma mantenendo costante il valore della frequenza. Inoltre solo in tempi recenti si sono svolti studi su un più alto numero di pazienti e campioni di tessuto (più di 100 tessuti da analizzare). Queste caratteristiche spiegano le differenze che emergono nei dati ricavati dai



diversi studi. Per questi motivi lo studio eseguito da Lazebnik risulta essere il più completo poiché abbraccia un largo range di frequenze (che sono anche quelle maggiormente utilizzate nelle reali applicazioni: da 0,5 a 20 GHz), esegue analisi su un alto numero di campioni di tessuto normale e malato, preleva questi campioni da molti differenti pazienti e li analizza dettagliatamente dividendoli in gruppi in base alla percentuale adiposa. Inoltre Lazebnik è la sola che considera durante la propria analisi la zona del seno da cui è stato estratto il campione (ad esempio prelevare campioni solo in prossimità del tumore, ne condiziona la percentuale adiposa). È importante sottolineare che tutti gli studi risultano sostanzialmente in linea fra loro e le differenze sono spiegate da Lazebnik proprio a partire dalle diverse frequenze utilizzate e dalle considerazioni sulla zona del seno da cui i campioni vennero estratti.

L'uso di specifici mezzi di accoppiamento accresce la risoluzione, minimizza la riflessione non desiderata della superficie esterna (la pelle), migliora l'accoppiamento dell'energia all'oggetto e riduce la perdita di propagazione. Sono stati esaminati alcuni studi che avevano lo scopo di realizzare materiali che risultassero mezzi migliori di quelli convenzionali come acqua e soluzione salina, sebbene già questi ultimi avessero qualità sensibilmente superiori all'aria. In particolare sono stati esposti i risultati su tre differenti sostanze: gel SMS, glicerina e sciroppo di mais. Per quanto riguarda la glicerina, questo materiale presenta costanti dielettriche abbastanza in linea con quelle dei tessuti della mammella, ma anche una conduttività troppo elevata per farlo risultare un ottimo mezzo di accoppiamento. A questa alta conduttività corrisponde infatti un'alta perdita di propagazione. Può comunque essere utilizzato per realizzare fedeli fantocci del seno. I gel SMS a diversi valori di densità e pH presentano una bassa conduttività e costanti dielettriche corrispondenti a molti tessuti biologici, anche se rispetto quelle dei tessuti del seno si collocano in un range di valori inferiore. Risultano dunque avere buone qualità come possibile mezzo di accoppiamento, ma non propriamente per un imaging alla mammella. Infine lo sciroppo di mais a diverse concentrazioni di acqua è il materiale che risulta essere il migliore mezzo di accoppiamento per il seno (in particolare il campione con rapporto 1:1 tra farina di mais e acqua). Infatti per questa soluzione si ha un andamento di permittività e conduttività rispetto alla frequenza concorde con quello dei tessuti che costituiscono la mammella, costanti dielettriche che corrispondono, una bassa conduttività e inoltre anche un costo ridotto.



## Bibliografia

- [1] Huynh P, Jarolimek A, Daye S (1998) The false-negative mammogram. *RadioGraphics* 18: 1137-1154.
- [2] Grimnes S, Schwan H P (2002) Interface phenomena and dielectric properties of biological tissue. Oslo Rikshospitalet, and Norway; 20: 2643-2653.
- [3] Schwan H P (1957) Electrical Properties of Tissue and Cell Suspensions. In *Advances in biological and Medical Physics*; Lawrence, J.H., Tobias, C.A., Eds.; Acad. Press: New York; Vol. V, 147–209.
- [4] Peyman A, Gabriel C (2005) Dielectric properties of tissues. Workshop on dosimetry of RF Fields. Moscow
- [5] Chaudhary S S, Mishra RK, Swarup A and Thomas J M (1984) «Dielectric properties of normal & malignant human breast tissues at radiowave and microwave frequencies». *Indian journal of biochemistry & biophysics*, 21.1: 76
- [6] Surowiec A J, Stuchly S S, Barr J R, and AASA Swarup (1988) «Dielectric properties of breast carcinoma and the surrounding tissues». *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, 35.4: 257-263
- [7] Campbell A M and Land D V (1992) Dielectric properties of female human breast tissue measured in vitro at 3.2 GHz, *Phys. Med. Biol.*, Vol. 37, 193-210
- [8] Joines W, Zhang Y, Li C, and Jirtle R L (1993) The measured electrical properties of normal and malignant human tissues from 50 to 900 MHz, *Med. Phys.*, Vol. 21, 547-550
- [9] Gabriel C (1996) *Compilation of the Dielectric Properties of Body Tissues at RF and Microwave Frequencies*
- [10] Gabriel C, Gabriel S, and Corthout E (1996) The dielectric properties of biological tissues: I. Literature survey. IOP Publishing. *Physics in medicine and biology*, 41.11: 2231
- [11] Gabriel C, Gabriel S and Lau R W (1996) The dielectric properties of biological tissues: II. Measurements in the frequency range 10 Hz to 20 GHz. IOP Publishing. *Physics in medicine and biology*, 41.11: 2251
- [12] Gabriel C, Gabriel S and Lau R W (1996) The dielectric properties of biological tissues: III. Parametric models for the dielectric spectrum of tissues. IOP Publishing. *Physics in medicine and biology*, 41.11: 2271
- [13] Meaney P M, Fanning M W, Li D, Poplack S P, and Paulsen K D (2000) A clinical prototype for active microwave imaging of the breast, *IEEE Trans. Microwave Theory Tech.*, Vol. 48, 1841-1853

- [14] Choi J W, Cho J, Lee Y, Yim J, Kang B, Oh K K, Jung W H, Kim H J, Cheon C, Lee H, and Kwon Y (2004) Microwave detection of metastasized breast cancer cells in the lymph node; potential application for sentinel lymphadenectomy, *Breast Cancer Research and Treatment*, Vol. 86, 107-115
- [15] Lazebnik M, McCartney L, Popovic D, Watkins C, Lindstrom M, Harter J, Sewall S, Magliocco A, Booske J, Okoniewski M, Hagness S (2007a) A large-scale study of the ultrawideband microwave dielectric properties of normal breast tissue obtained from reduction surgeries. *Phys. Med. Biol.* 52: 26372656.
- [16] Lazebnik M, Popovic D, McCartney L, Watkins C B, Lindstrom M J, Harter J, Sewall S, Ogilvie T, Magliocco A, Breslin T M, Temple W, Mew D, Booske J H, Okoniewski M, Hagness S C (2007b) A largescale study of the ultrawideband microwave dielectric properties of normal, benign and malignant breast tissues obtained from cancer surgeries. *Phys. Med. Biol.* 52: 6093-115.
- [17] O'Halloran M, Conceicao R, Byrne D, Glavin M and Jones E (2009) FDTD modeling of the breast: a review. *Progress in electromagnetic research B*, Vol. 18, 1-24
- [18] Hagness S C, Taflove A and Bridges J E (1998) Two-dimensional FDTD analysis of a pulsed microwave confocal system for breast cancer detection: Fixed focus and antenna array sensors, *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, Vol. 45, 1470-1479
- [19] Hagness S C, Taflove A and Bridges J E (1999) Three-dimensional FDTD analysis of a pulsed microwave confocal system for breast cancer detection: Design of an antenna array element, *IEEE Trans. Antennas and Propagat.*, Vol. 47, 783-791
- [20] Fear E C and Stuchly M A (2000) Microwave detection of breast cancer, *IEEE Trans. Microwave Theory Tech.*, Vol. 48, No. 3, 1984-1863
- [21] Li X and Hagness S C (2001) A confocal microwave imaging algorithm for breast cancer detection, *IEEE Microwave and Wireless Components Letters*, Vol. 11, 130-132
- [22] Henriksson T, Joachimowicz N, Duchene B and Bolomey J C (2009) Breast tumor detection ability of a planar microwave imagin system, *IEEE transactions on medical imaging*
- [23] Rappaport C (2008) Determination of bolus dielectric constant for optimum coupling of microwaves through skin for breast cancer imaging, *Hindawi publishing corporation, International journal of antennas and propagation*, pp. 1-5
- [24] Fernando M, Busawon K, Elsdon M and Smith D (2010) Fundamental issues in antenna design for microwave medical imaging applicationsm, *School of computing engineering and information sciences, Northumbria University*, pp. 1-6
- [25] Hamsakutty V, Lonappan A, Thomas V, Bindu G, Jacob J, Yohannan J, Mathew K T (2003) Coupling medium for microwave medical imaging, *Electronics Letters*, vol.39, pp. 1613 – 1614

- [26] Hamsakutty V, Lonappan A, Bindu G, Thomas V, Jacob J, Yohannan J, Mathew K T (2004) Biomedical applications of sodium meta silicate gel as coupling medium for microwave medical imaging, *IEEE APS*, 07803-8302-8/04
- [27] Bindu G (2007) Development of active microwave imaging techniques for applications in mammography, *cochin university of science and technology*, Chapter 4

## **Ringraziamenti**

Desidero ringraziare tutti coloro che mi hanno aiutato e sostenuto nello scrivere questa tesi, in particolare il professor Nico Lanconelli per la totale disponibilità e per avermi aiutato sia nel reperire i materiali sia nella stesura. Ringrazio inoltre i miei amici e compagni di studi per essermi sempre stati vicini. Un particolare ringraziamento alla mia famiglia che mi ha permesso di intraprendere questo percorso.